

**Asymmetrische 1,4-Additionen von
Metallorganylen an einfach und zweifach
ungesättigte Ketone und Imine**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christopher Bernd Pfaff, M. Sc.

aus

Hanau

Marburg, 2018

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit von November 2012 bis Januar 2018 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität in der Arbeitsgruppe und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz.

Vom Fachbereich der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180) als Dissertation angenommen am

Erstgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2018

Für Anna Lena

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Summary	V
A. Einleitung	1
I. Die Bedeutung der asymmetrischen Katalyse.....	1
II. Kupfer-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen an Enone	7
III. Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen an Enone	13
B. Aufgabenstellung	18
C. Rh-katalysierte 1,4-Additionen von sp^2 -Nucleophilen an Enone	19
I. Asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Additionen von Alkenylzirconocenen an Enone mit silylierendem Abfangen der Enolate.....	19
I.1 Stand der Forschung	19
I.2 1,4-Addition von Hex-(1 <i>E</i>)-enylzirconocen an cyclische und acyclische Enone..	25
I.3 1,4-Addition weiterer Alkenylzirconocene an cyclische Enone	36
II. Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Titan- und Magnesium-organylen an Cyclohexenon.....	41
II.1 Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenyltitanaten und -alanaten	41
II.2 Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Aryltitanaten	49
II.3 Rhodium-katalysierte 1,4-Addition funktionalisierter Metallorganyle	54
D. Synthese und Anwendung fluorierter Cyclohexadienimine.....	60
I. Synthese von Cyclohexadienimininen	60
I.1 Stand der Forschung	60
I.2 Synthese fluorsubstituierter <i>N</i> -Tosyl-Cyclohexadienimine	64
II. Kupfer-katalysierte 1,4-Addition an Cyclohexadienimine	80
II.1 Stand der Forschung: Asymmetrische 1,4-Addition an Cyclohexadienone	80

II.2	1,4-Addition von Alkylnucleophilen an 4-Methyl-4-methoxycyclohexadienimine	84
II.3	1,4-Addition von Alkylnucleophilen an 4,4-Difluorcyclohexadienimine	90
II.4	Rhodium-katalysierte 1,4-Addition sp^2 -hybridisierter Nucleophile und 1,2-Addition von $AlMe_3$ an 4,4-Difluorcyclohexadienimine	110
II.5	Diastereoselektive Folgereaktionen chiraler 4,4-difluorierter Cyclohexenimine	116
E.	Zusammenfassung und Ausblick	150
F.	Experimental Section	158
I.	General Part.....	158
II.	Procedures According to Chapter C.I	160
III.	Procedures According to Chapter C.II	176
IV.	Procedures According to Chapter D.I	187
V.	Procedures According to Chapter D.2.....	196
G.	Literaturverzeichnis.....	233
H.	Anhang.....	247
I.	NMR-Spektren	247
II.	Kristallographische Daten	297
III.	Reaktionen.....	300
III.1	Synthese des Imins 5 unter Variation der Reaktandenkonzentration	300
III.2	Versuche zur Tautomerisierung des Enamids 282 zum Imin 283	301
III.3	Diastereoselektive Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von $PhZnCl$ an 283.....	302
III.4	Diastereoselektive 1,4-Addition eines <i>iso</i> -Propenylnucleophils an 312.....	303

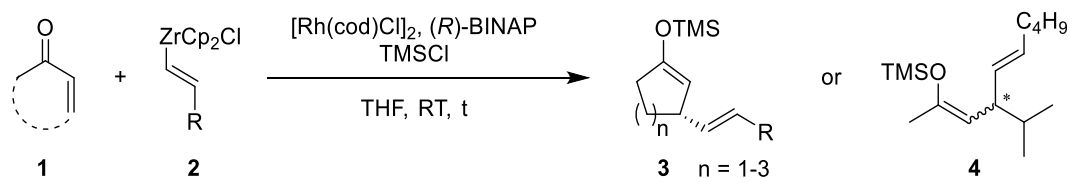
Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonato
BINAP	2,2'-Bisdiphenylphosphino-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bis-2-naphthol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
cod	Cycloocta-1,5-dien
CBS-Reagenz	Corey-Bakshi-Shibata-Reagenz
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DET	Weinsäurediethylester
DIBAL	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DIPAMP	1,2-Bis-[(2-methoxyphenyl)(phenylphosphino)]ethan
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DPEN	1,2-Diphenylethylendiamin
DTBM-SEGPPOS	3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxy-SEGPPOS (siehe dort)
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
eq	Äquivalente
EWG	elektronenziehende Gruppe
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSAB	harte und weiche Säuren und Basen
IR	Infrarot
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
LM	Lösungsmittel
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure

MeOBIPHEP	(6,6'-Dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin)
Mes	2,4,6-Trimethylphenyl
Ms	Methylsulfonyl
MOM	Methoxymethyl
MPLC	Mitteldruckflüssigkeitschromatographie
n.b.	nicht bestimmt
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
NMR	Kernspinresonanz
NOESY	Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie
Nu	Nucleophil
PIDA	Bisacetoxiodbenzol
PIDPiv	Bispivaloyloxyiodbenzol
PIFA	Bistrifluoracetoxiodbenzol
pin	Pinacolato
Piv	2,2-Dimethylpropanoyl
<i>rac</i>	racemisch
RT	Raumtemperatur
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
SEGPPOS	5,5'-Bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
Taniaphos	1-Diphenylphosphino-2-[(<i>N,N</i> -dimethylamino)[2-(diphenylphosphino)phenyl]methyl]ferrocen
TADDOL	2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TEA	Tetraethylammonium
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxyl
TBA	Tetra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TC	Thiophen-2-carboxylat
TFA	Trifluoressigsäure
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>para</i> -Toluylsulfonyl
TOF	Umsatzfrequenz
TON	Umsatzzahl
UHP	Carbamidperoxid
Xyliphos	1-[2-(Diphenylphosphanyl)ferrocenyl]ethyl-di(3,5-xyl)ylphosphan

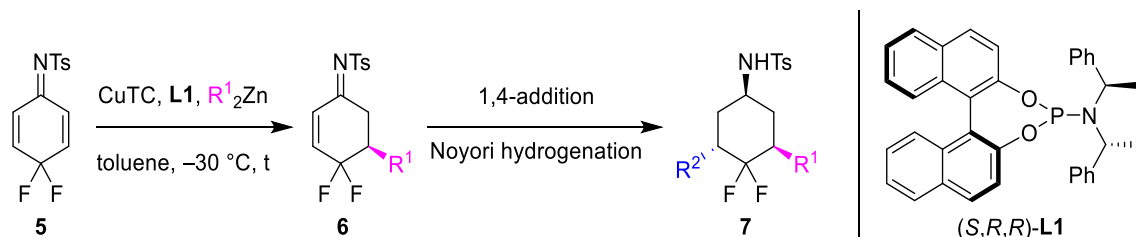
Summary

The asymmetric conjugate addition (ACA) of organometallic reagents to Michael acceptors is one of the most important reactions for enantioselective formation of carbon-carbon bonds. In the first part of this thesis, the substrate scope of the rhodium/BINAP-catalyzed 1,4-addition of alkenylzirconocenes **2** to cyclic and acyclic enones **1** – already investigated in my own master thesis – was extended, as well as the scope of transferable alkenyl nucleophiles. The intermediate enolates were trapped as TMS enol ethers **3**, or their TBDMS derivatives, respectively (Scheme 1). A proof of concept for employing alkenyl titanates and alanates in the rhodium-catalyzed ACA was demonstrated. Furthermore, Grignard reagent-based aryl titanates were tested for the enantioselective transfer of potentially functionalized aryl nucleophiles.



Scheme 1: Synthesis of silylenol ethers **3** and **4** by rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition of alkenylzirconocenes **2** to enones **1** and silyl trapping of the intermediate enolates.

In the second part of the thesis, the synthesis of fluorinated cyclohexa-2,5-dieneimines **5** and their application in copper/phosphoramidite ligand-catalyzed asymmetric 1,4-additions of dialkylzinc reagents was investigated (Scheme 2). Having achieved an enantioselective access to cyclohex-2-eneimines **6**, diastereoselective subsequent transformations of the latter were established. These include a second 1,4-addition step of Et_2Zn using the same catalytic system, or PhZnCl using the catalytic system rhodium/BINAP, or organocuprates, respectively. The intermediate enamides thus obtained were subjected to a final Noyori transfer hydrogenation step to yield cyclohexylamides **7** in high overall yields. Further diastereoselective transformations of compound **6**, e.g. rhodium/BINAP-catalyzed 1,2-addition of PhZnCl , reduction using NaBH_4 and hydrogenation, as well as cyanation and subsequent reduction to a primary amine were successfully achieved.



Scheme 2: Stereoselective synthesis of cyclohexyl amides **7** by copper-catalyzed asymmetric 1,4-addition of dialkylzinc reagents to fluorinated cyclohexa-2,5-dieneimines **5**, subsequent conjugate addition and final Noyori hydrogenation.

A. Einleitung

I. Die Bedeutung der asymmetrischen Katalyse

Das Ziel der organischen Synthese ist die Schaffung molekularer Komplexität aus einfachen, kostengünstigen Rohstoffen zur zielgerichteten Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen und zur Bewältigung der Anforderungen unseres menschlichen Alltags. Eine besondere Herausforderung ist die asymmetrische Katalyse, bei der ein Katalysator eine chirale Umgebung schafft, in der eine enantioselektive Bindungsknüpfung stattfindet.

Die asymmetrische Knüpfung chemischer Bindungen ist von hoher Bedeutung, da viele biologische Funktionen auf Prozessen beruhen, in denen die Unterscheidung enantiomerer Verbindungen gegeben ist. Chirale organische Verbindungen in der Natur sind oftmals enzymatischen Ursprungs und liegen meist homochiral vor. Auch unser Körper besteht aus homochiralen Bausteinen (L-Aminosäuren und D-Zuckern),^[1] was beispielsweise dazu führt, dass die Rezeptoren unserer Nase zwischen enantiomeren Gastmolekülen unterscheiden können. So riecht das (*R*)-Enantiomer von Carvon (**8**) nach Minze, während der Geruch von (*S*)-Carvon mit Kümmel oder Dill assoziiert wird (Abbildung 1).^[2]



Abbildung 1: Die beiden Enantiomere von Carvon (**8**) und ihr Geruch.

Auch die pharmakologischen Eigenschaften enantiomerer Verbindungen können diametral sein. Eines der prominentesten Beispiele hierfür ist Thalidomid (**9**), welches in racemischer Form unter dem Handelsnamen Contergan traurige Bekanntheit erlangte. Während die Wirkung als Schlaf- und Beruhigungsmittel auf das (*R*)-Enantiomer zurückzuführen ist,^[3] geht von (*S*)-**9** eine fruchtschädigende Wirkung aus (Abbildung 2).^[4] Eine Behandlung mit (*R*)-**9** ist jedoch nicht sinnvoll, da *in vivo* Racemisierung auftritt.^[5]

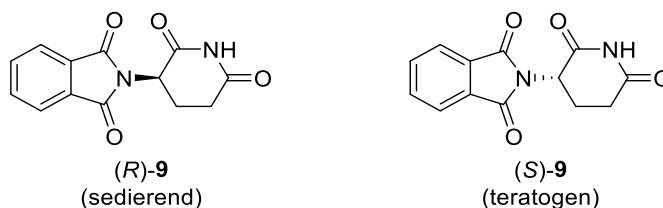
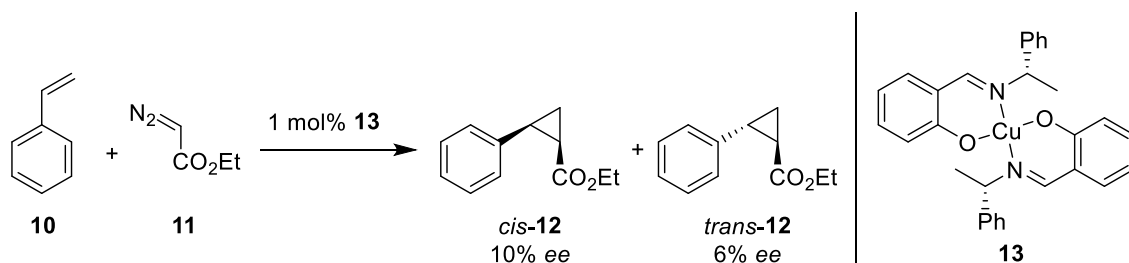


Abbildung 2: Die Enantiomere von Thalidomid (**9**) und ihre physiologische Wirkung.

Noch zu Beginn der 1990er Jahre wurden etwa 90% der synthetisch hergestellten chiralen Wirkstoffe in racemischer Form vertrieben.^[6] Im Jahr 1992 veröffentlichte die US-amerikanische Lebens- und Arzneimittelbehörde FDA eine Richtlinie zur Entwicklung neuer chiraler Wirkstoffe, welche die Prüfung sowohl des Racemats als auch beider Enantiomere getrennt voneinander vorsieht. Infolgedessen wurden auch bereits zugelassene racemische Wirkstoffgemische vermehrt in Form ihres wirksamen Enantiomers (Eutomer) vermarktet („*chiral switch*“). Aufgrund solcher Regulierungen und der ständig fortschreitenden Entwicklung auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse wurde bereits im vergangenen Jahrzehnt die Mehrheit der neu zugelassenen chiralen Wirkstoffe in enantiomerenreiner Form vermarktet.^[7] Dagegen werden Wirkstoffe in racemischer Form oft nur noch neu zugelassen, wenn kein Grund zur Vermarktung einzelner Enantiomere besteht, z.B. wenn ein Enantiomer unter physiologischen Bedingungen racemisiert oder beide Enantiomere eine ähnlich hohe oder identische Aktivität zeigen.

Mit dem Trend zu enantiomerenreinen Wirkstoffen geht selbstverständlich einher, dass nur noch die Hälfte an Substanz verabreicht, verstoffwechselt und überhaupt hergestellt werden muss. Vor dem Aufkommen metallkatalysierter asymmetrischer Reaktionen beschränkte sich der allgemeine Zugang zu enantiomerenreinen Stoffen auf die Spaltung racemischer Gemische, welche allerdings intrinsisch mit einem höheren Materialverbrauch und Entsorgungsaufwand verbunden ist. Industrielle Mengen homochiraler Naturstoffe können zudem durch biotechnische Verfahren gewonnen werden. Eine weitere Methode im Labormaßstab ist die Enzymkatalyse unter Verwendung natürlicher und nichtnatürlicher Substrate.

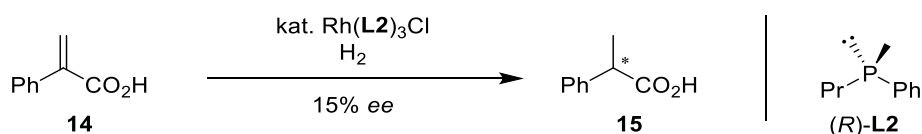
Das erste Beispiel der asymmetrischen Metallkatalyse stammt von Nozaki et al. aus dem Jahr 1968, in dem eine Cyclopropanierung von Styrol (**10**) mit Ethyldiazoacetat (**11**) in Gegenwart des chiralen Kupferkomplexes **13** durchgeführt wurde. Der Enantiomerenüberschuss des erhaltenen Cyclopropans *trans*-**12** wurde mit marginalen 6% angegeben (Schema 1).^[8]



Schema 1: Asymmetrische Cyclopropanierung als erste asymmetrische metallkatalysierte Reaktion nach Nozaki et al.^[6]

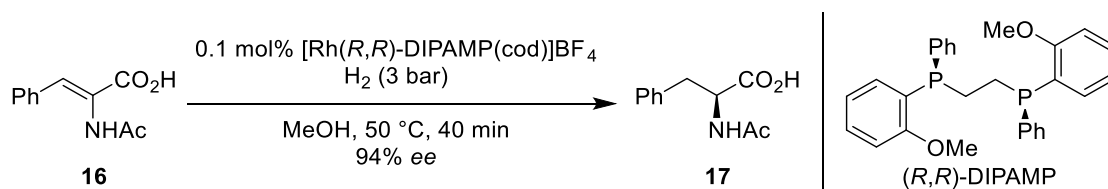
Das zur Synthese des chiralen Liganden notwendige enantiomerenreine Phenethylamin wurde hierbei durch Racematspaltung mit Weinsäure erhalten.^[9] Daran zeigt sich, dass asymmetrische

Induktion in der asymmetrischen Katalyse nur durch „Vervielfältigung“ vorhandener chiraler Information möglich ist und diese ihren Ursprung letztendlich im chiralen Pool der Natur hat. Das erste Beispiel für eine metallkatalysierte Hydrierung unter asymmetrischer Reaktionsführung stammt aus dem Jahr 1968 von Knowles et al. Durch die Kombination der von Wilkinson et al. beschriebenen Rhodium-Homogenkatalysatoren mit den von Horner et al. und Mislow et al. entwickelten chiralen Phosphinliganden gelang die Hydrierung von 2-Phenylacrylsäure (**14**) mit einem ebenfalls noch bescheidenen Enantiomerenüberschuss von 15% (Schema 2).^[10]



Schema 2: Erste Hydrierung eines Olefins unter Verwendung eines chiralen Liganden nach Knowles et al.^[11]

Die Übertragung des gezeigten Katalysatorsystems auf weitere Substrate lieferte die entsprechenden Hydrierungsprodukte zwar mit teilweise noch niedrigerer Enantioselektivität, jedoch wurde deutlich, dass die Substratbreite asymmetrischer Transformationen, katalysiert von Metallkomplexen mit chiralen Liganden, viel größer ist als bei Enzymen, die oft nur ein einziges Substrat, dafür mit perfekter Selektivität, umsetzen. Durch Weiterentwicklung der Liganden mit chiraalem Phosphoratom zu C₂-symmetrischen Chelatliganden, wie DIPAMP, konnte die asymmetrische katalytische Hydrierung an geeigneten Substraten, wie dem Enamid **16**, erstmals mit einer Selektivität von über 90% *ee* erfolgen (Schema 3).^[12]

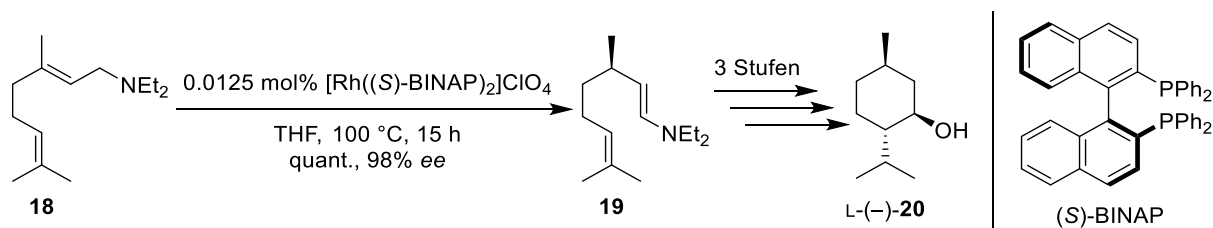


Schema 3: Katalytische asymmetrische Hydrierung des Enamids **16** zum Aminosäurevorläufer **17** mittels eines Rhodium-(I)-Komplexes mit dem chiralen Chelatliganden DIPAMP nach Knowles et al.^[12]

Beispiele hierfür sind die Synthesen verschiedener Aminosäuren aus geeigneten Enamid-Vorläufern, darunter auch das zur Behandlung von Parkinson verwendete L-DOPA.^[13] Der zur Synthese dieser Verbindung entwickelte Monsanto-Prozess ist seit 1974 die erste Anwendung der asymmetrischen Katalyse im industriellen Maßstab.^[14]

Bei der weltweit größten industriellen Anwendung der asymmetrischen Homogenkatalyse handelt es sich um das Takasago-Menthol-Verfahren. Dessen Schlüsselschritt zum Aufbau des ersten von drei Stereozentren von L-(–)-Menthol (**20**) ist eine Rhodium-katalysierte

asymmetrische Isomerisierung von Diethylgeranylamin (**18**) durch 1,3-Hydrid-Wanderung (Schema 4).^[15]



Schema 4: Asymmetrische Isomerisierung von Diethylgeranylamin (**18**) mittels Rhodium/BINAP als Schlüsselschritt des Takasago-Verfahrens zur Herstellung von Menthol (**20**).^[16]

Aufgrund der hohen Thermostabilität des verwendeten kationische Rhodiumkomplexes kann das chirale Citronellal-Enamin **19**, welches mit 98% *ee* anfällt, durch Destillation abgetrennt werden.^[16] Durch anschließendes Recycling von ca. 98% des Rhodiumkomplexes werden Umsatzzahlen von bis zu 400.000 erreicht.^[15b] Als chiraler Ligand des Rhodiumkatalysators wird BINAP verwendet, über dessen Entwicklung 1980 von Noyori, Takaya et al. berichtet wurde.^[17] Dieser Prototyp der Diphosphinliganden mit atropisomerem Binaphthol-Rückgrat wurde seitdem in einer Vielzahl asymmetrischer Transformationen angewendet.^[18]

Ein weiterer bedeutender industrieller Prozess ist das ARCO-Glycidol-Verfahren, bei dem aus achiralem Allylalkohol der chirale Epoxyalkohol Glycidol (**21**) in hoher Enantiomerenreinheit (typischerweise um 88-90% *ee*) im Tonnenmaßstab gewonnen wird.^[19] Glycidol ist ein wichtiges Intermediat in der Synthese zahlreicher Feinchemikalien und ein chiraler Baustein, dessen Strukturmotiv auch in einigen pharmazeutischen Wirkstoffen enthalten ist (Abbildung 3).

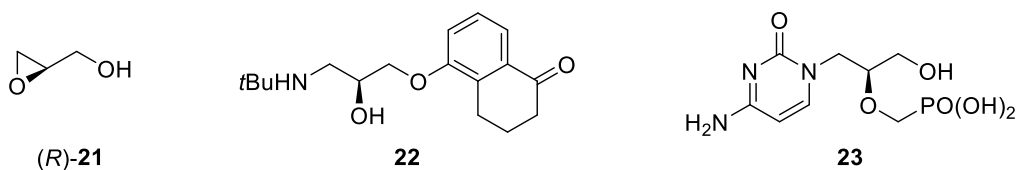
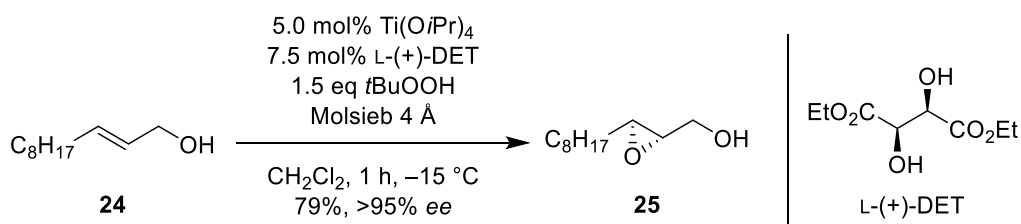


Abbildung 3: (R)-Glycidol (**21**) und die Arzneistoffe Levobunolol (**22**; Betablocker) und Cidofovir (**23**; Virustatikum).

Die der Synthese von Glycidolen zugrunde liegende Reaktion ist die Sharpless-Epoxidierung, bei der ein Allylalkohol an einem chiralen Katalysatorkomplex aus $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und einem enantiomerenreinen Weinsäureester (Diethyltartrat, DET) enantioselektiv epoxidiert wird (Schema 5).^[20]



Schema 5: Sharpless-Epoxidierung von Undec-2-en-1-ol (**24**) als Beispiel für eine asymmetrische katalytische Oxidation.^[20]

Auch die Synthese von Glycidol im industriellen Maßstab erfolgt mit einer Katalysatorbeladung im einstelligen Molprozent-Bereich. So werden pro Tonne produzierten Glycidols 200 kg $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, 150 kg DET und 400 kg Molsieb aufgewendet.^[19] Dieser verhältnismäßig niedrigen Produktivität des Katalysators stehen die geringen Kosten der Reaktanden gegenüber.

Eine andere Strategie wird bei der großtechnischen Synthese des Herbizids Metolachlor (**26**) verfolgt. Seit der Marktzulassung 1976 wurden schnell große Mengen der Verbindung im Maisanbau eingesetzt. Die Verbindung enthält ein Stereozentrum sowie eine Chiralitätsachse und bildet daher vier Stereoisomere aus, die zunächst in einer unselektiven Synthese hergestellt und als Gemisch vermarktet wurden, bis 1982 gezeigt wurde, dass 95% der Herbizid-Aktivität auf die beiden (1'S)-Stereoisomere entfällt (Abbildung 4).^[21]

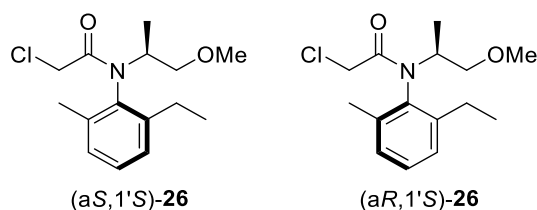
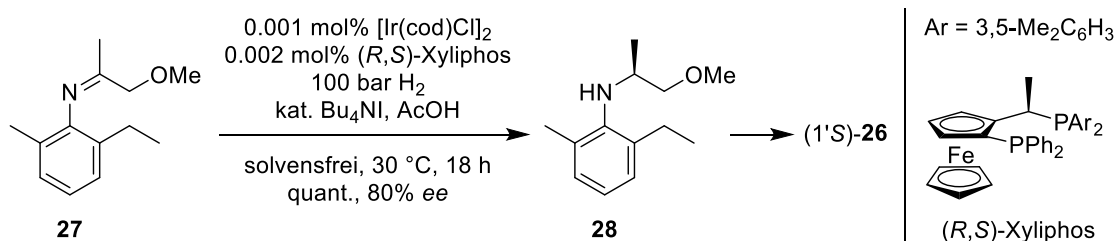


Abbildung 4: Die beiden wirksamen Diastereomere des Herbizids Metolachlor (**26**).

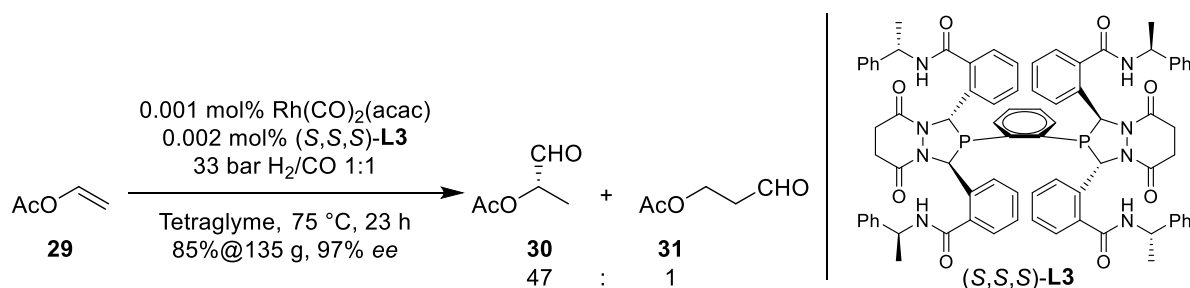
Aus diesem Grund entwickelte Ciba-Geigy ein asymmetrisches Verfahren zur großtechnischen Herstellung von (1'S)-angereichertem Metolachlor. Der Schlüsselschritt dieses im 10-t-Maßstab durchgeführten Prozesses ist die asymmetrische homogenkatalytische Hydrierung des Imins **27** zum Amin **28**, aus welchem das Herbizid in einer weiteren Stufe zugänglich ist (Schema 6).



Schema 6: Asymmetrische katalytische Hydrierung in Anlehnung an das Verfahren von Ciba-Geigy zur großtechnischen Herstellung von Metolachlor (**26**).^[22]

Für den Erfolg des Verfahrens war weniger eine hohe Enantioselektivität entscheidend als eine hohe Katalysatorproduktivität, -aktivität und -stabilität zur Kompensation der Kosten des Iridium-Katalysatorsystems. Mittels des eigens entwickelten Ferrocenyl-Diphosphin-Liganden Xyliphos und dem Zusatz katalytischer Mengen einer Brønstedsäure und Iodid wurden Umsatzzahlen (*turnover number*, TON) von $>10^6$ und anfängliche Umsatzfrequenzen (*turnover frequency*, TOF) von $>1.8 \times 10^6 \text{ h}^{-1}$ erreicht, die zu den höchsten in der Homogenkatalyse zählen.^[21]

Einen unstreitbar hohen synthetischen Stellenwert haben Methoden, welche die asymmetrische Knüpfung von C,C-Bindungen ermöglichen. Von industrieller Relevanz ist hierbei die Rhodium-katalysierte asymmetrische Hydroformylierung, bei der mithilfe von Synthesegas, einem Gemisch aus Wasserstoff und Kohlenmonoxid, eine Aldehydfunktion regio- und enantioselektiv an einer olefinischen Doppelbindung aufgebaut wird.^[23] Im Beispiel von Thomas, Klosin et al. wurde Vinylacetat an einem chiralen Rhodium-Diphosphin-Katalysator umgesetzt (Schema 7).^[24]



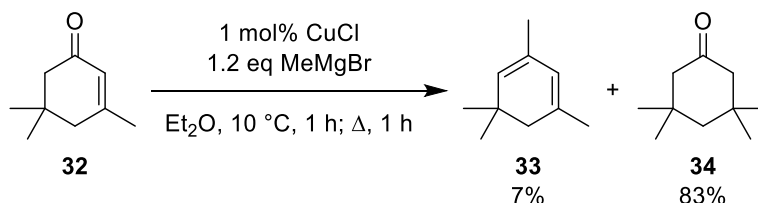
Schema 7: Asymmetrische C,C-Bindungsknüpfung am Beispiel der Rhodium-katalysierten Hydroformylierung von Vinylacetat (**29**) nach Thomas, Klosin et al.^[24]

Von den möglichen Produkten wurde bevorzugt der verzweigte Aldehyd **30** gebildet, welcher im Gegensatz zum linearen Produkt **31** chiral ist. Die hervorragende Regio- und Enantioselektivität wurde durch die Verwendung des chiralen Diazaphospholanliganden **L3** erreicht. Durch destillative Trennung der Produkte vom Katalysatorsystem wurde das Verhältnis **30**/**31** auf bis zu 139:1 erhöht.

Vor dem Einsatz in der Industrie wird die asymmetrische Katalyse zumeist intensiv in der akademischen Forschung untersucht. Ein wichtiger Vertreter unter den Methoden zur asymmetrischen C,C-Bindungsknüpfung ist die Metall-katalysierte 1,4-Addition nicht-stabilsierter Nucleophile an aktivierte Olefine (Michael-Akzeptoren).^[25] Bei Letzteren kann es sich beispielsweise um ungesättigte Carbonyle, Imine, Nitrile, Nitroverbindungen und Sulfone handeln.

II. Kupfer-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen an Enone

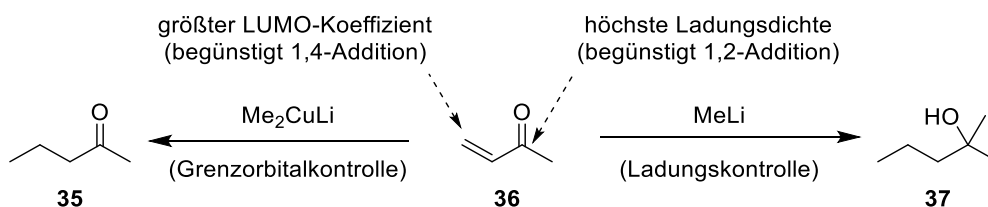
Der erste Bericht einer metallkatalysierten 1,4-Addition eines nichtstabilisierten Nucleophils stammt von Kharasch et al. aus dem Jahr 1943 und beschreibt die Addition des Grignard-Reagenzes MeMgBr an den Michael-Akzeptor Isophoron (**32**). Während ohne Zusatz eines Kupfersalzes ausschließlich 1,2-Addition (und anteilige Eliminierung des Produkts zum Dien **33**) stattfand, wurde bei Zugabe katalytischer Mengen CuCl fast ausschließlich das 1,4-Additionsprodukt **34** gebildet (Schema 8).^[26]



Schema 8: Erste katalytische Nutzung von Kupfer in der 1,4-Addition an Isophoron (**32**) nach Kharasch et al.^[26]

Durch den Zusatz von Kupfer hatte sich aus dem Grignard-Organyl *in situ* ein Normant-cuprat gebildet, welches mit dem Substrat in einer 1,4-Addition reagiert hatte, deren Reaktionsgeschwindigkeit größer war als die der 1,2-Addition des ebenfalls in der Lösung vorhandenen freien Grignard-Reagenzes.

Die Regioselektivität, mit der die Addition an einen Michael-Akzeptor abläuft, hängt davon ab, wie hart ein Nucleophil nach dem HSAB-Prinzip ist, wobei harte Nucleophile eine hohe Ladungsdichte aufweisen, weiche dagegen eine geringe. Bei nichtstabilisierten Nucleophilen handelt es sich um Organometallverbindungen, deren Härte in der Reihenfolge Lithium, Magnesium, Aluminium, Bor, Zink abnimmt. Ein klassisches Beispiel hierfür ist die Addition an Methylvinylketon (**36**). Während MeLi als hartes Nucleophil eine 1,2-Addition eingeht, kann durch Transmetallierung des Methylrests auf ein weiches Metall die Regioselektivität in Richtung 1,4-Addition verschoben werden. So reagiert das Gilman-Reagenz Me₂CuLi, welches durch Transmetallierung auf Kupfer gebildet wird, in einer 1,4-Addition (Schema 9).

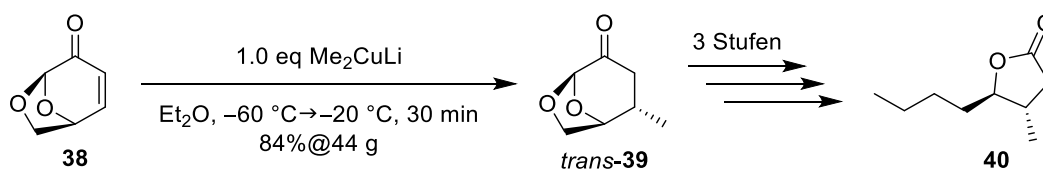


Schema 9: Addition weicher und harter Metallorganyle an Methylvinylketon (**36**).

Die Grundlage hierfür bildet die Klopman-Salem-Gleichung, nach welcher harte Nucleophile, ladungskontrolliert reagieren.^[27] Da die Ladungsdichte des Elektrophils im Falle von Enonen

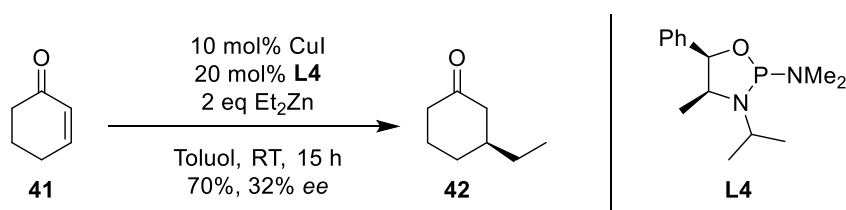
am Carbonylkohlenstoff am höchsten ist, reagieren diese mit harten Nucleophilen in einer 1,2-Addition. Weiche Nucleophile weisen nur eine geringe Ladungsdichte auf und reagieren daher orbitalkontrolliert in der in Konjugation stehenden Position, da dort die Orbitalüberlappung am größten ist.

Aufgrund ihrer hohen Reaktivität und Regioselektivität waren Cuprate jahrzehntelang die Reagenzien der Wahl für 1,4-Additionen. Schnell wurde erkannt, dass sich Cuprate gut für die diastereoselektive Synthese eignen, also ein im Substrat vorhandenes Stereozentrum das Reagenz dirigiert, so dass ein weiteres Stereozentrum selektiv gebildet wird (Substratkontrolle). Ein Beispiel aus der Totalsynthese des Eichenlactons **40** ist die Addition eines Gilman-Cuprats an Levoglucosenon (**38**), bei der diastereoselektiv das Produkt *trans*-**39** im 50-g-Maßstab erhalten wurde (Schema 10).^[28]



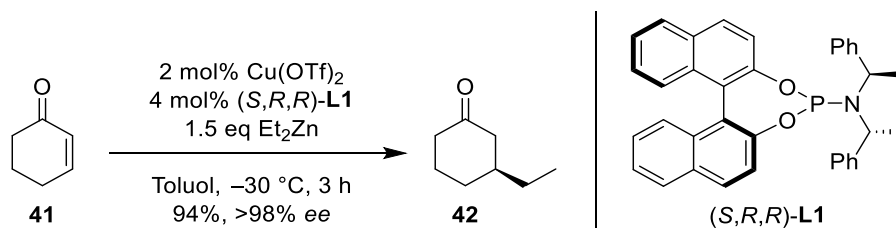
Schema 10: Diastereoselektive 1,4-Addition eines Gilman-Cuprats an Levoglucosenon (**38**).^[28]

Chirale enantiomerenreine Cupratadditionen sind ebenfalls literaturbekannt, jedoch war deren Durchführung aufwendig und der Ligand wurde wie das Reagenz in stöchiometrischen Mengen eingesetzt.^[29] Neben einer solchen Methode berichteten Alexakis et al. 1993 ebenfalls vom Einsatz des zur Cupratbildung genutzten chiralen Phosphin-Liganden **L4** in einem katalytisch eingesetzten Kupferkomplex. Als Reagenz zur 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**) wurde hier Et_2Zn verwendet, wobei jedoch nur 32% *ee* erzielt wurden (Schema 11).^[30]



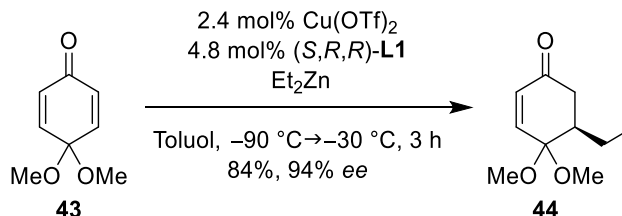
Schema 11: Erste asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an Cyclohexenon (**41**) nach Alexakis et al.^[30]

Infolgedessen wurde die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Zinkorganylen an Enone intensiv erforscht.^[31] So gelang Feringa et al. 1997 durch den Einsatz ihres selbst entwickelten Phosphoramidit-Liganden **L1** die 1,4-Addition von Dialkylzink-Reagenzien an Cyclohexenon mit 98% *ee* (Schema 12).^[32]



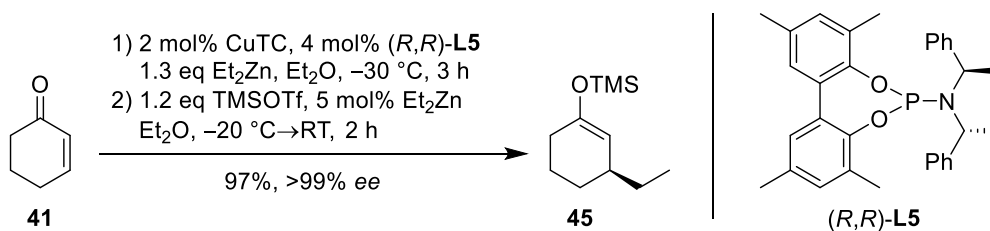
Schema 12: Asymmetrische 1,4-Addition von Et_2Zn an Cyclohexenon (**41**) mithilfe des Katalysatorsystems Kupfer/Phosphoramiditligand nach Feringa et al.^[32]

Bemerkenswert an den Phosphoramiditliganden ist nicht nur das axial-chirale BINOL-Rückgrat, welches die Halbraumdifferenzierung übernimmt, sondern auch das substituierte Amid, welches eine breite Modulierbarkeit der Ligandeigenschaften zulässt und durch dessen Strukturoptimierung erst derart hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt werden konnten.^[33] Das gleiche Katalysatorsystem führte auch bei Verwendung des kreuzkonjugierten Dienons **43** als Substrat zu hohen Enantiomerenüberschüssen (Schema 13).^[32]



Schema 13: Asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an das Dienon **43** nach Feringa et al.^[32]

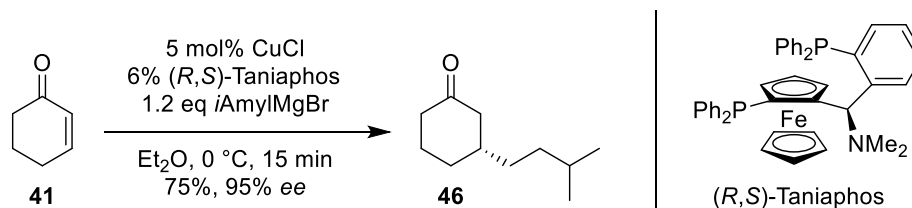
Im Jahr 2002 stellten Alexakis et al. eine Methode vor, um die *in situ* gebildeten Zinkenolate in hoher Ausbeute als Silylenolether abzufangen (Schema 14).^[34]



Schema 14: Asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn und Abfangen des intermediären Zinkenolats als Silylenolether **45** nach Alexakis et al.^[34]

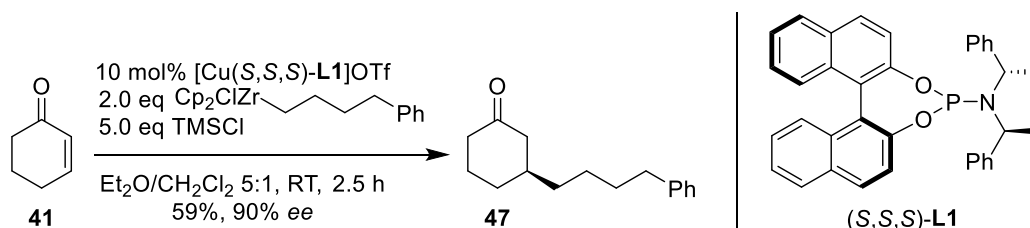
Während nur wenige Dialkylzinkverbindungen kommerziell erhältlich sind und deren Synthese im Labormaßstab aufwendig ist, stellen Grignard-Reagenzien kostengünstigere und leicht aus Organohalogeniden herstellbare Metallorganyle dar.^[35] Feringa et al. zeigten 2004, dass auch Grignard-Reagenzien in der 1,4-Addition von Alkylnucleophilen an Cyclohexenon eingesetzt werden können. Die hohe Hintergrundreaktivität der Grignard-Reagenzien konnte durch eine noch höhere Reaktionsgeschwindigkeit der katalysierten Reaktion überkompensiert werden, welche durch die Verwendung des Ferrocenyl-Diphosphin-Liganden Taniaphos erreicht wurde.

Mithilfe dieses Liganden wurde ebenfalls eine hohe Stereodifferenzierung erhalten, so dass beispielsweise die Übertragung eines *i*Amyl-Nucleophils mit 95% *ee* erfolgte (Schema 15).^[36]



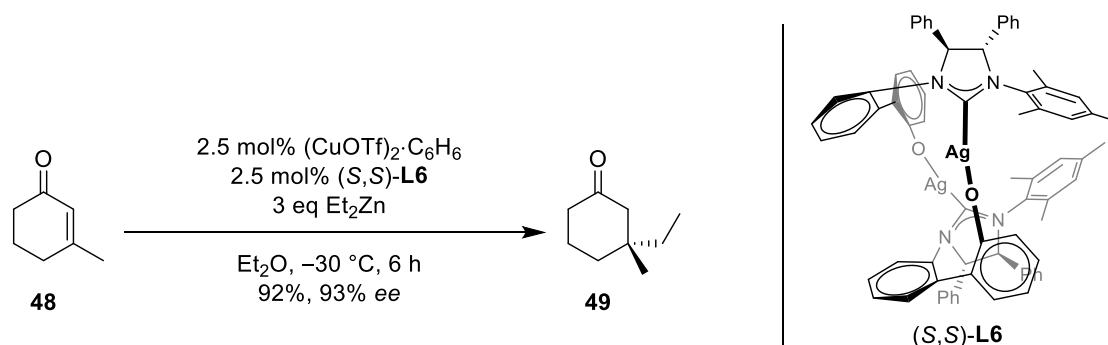
Schema 15: Asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkyl-Grignard-Reagenzien nach Feringa et al.^[36]

Einen ebenfalls flexiblen Zugang zu Alkylnucleophilen stellt die Hydrozirconierung terminaler Alkene dar, welche zudem toleranter gegenüber funktionellen Gruppen ist als Synthese von Grignard-Reagenzien durch die Insertion von Magnesium in eine Halogen-Kohlenstoff-Bindung. Fletcher et al. berichteten 2013 von der ersten asymmetrischen Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Alkylzirconocenen an Enone. Als Ligand fungierte ein Diastereoreomer des Liganden **L1**, welches in den Untersuchungen von Feringa et al. (vgl. Schema 12) nicht zu optimalen Ergebnissen führte.^[32] Weiterhin wurden bessere Ergebnisse bei der Verwendung des isolierten anstatt des *in situ* gebildeten Kupfer-Komplexes erzielt (Schema 16).^[37]



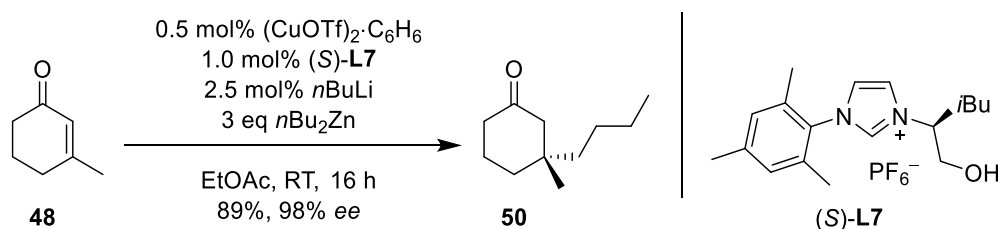
Schema 16: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkylzirconocenen an Cyclohexenon (**41**) nach Fletcher et al.^[37]

Der Aufbau quartärer Stereozentren durch asymmetrische 1,4-Addition an β,β -disubstituierte Enone war lange Zeit eine Herausforderung, da der zusätzliche sterische Anspruch des Substrats eine erhöhte Reaktivität erfordert.^[38] Diese kann durch die Verwendung von NHC-Liganden erreicht werden, wie im Beispiel der ersten asymmetrischen Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et₂Zn an ein β,β -disubstituiertes Enon, welche 2006 von Hoveyda et al. berichtet wurde (Schema 17).^[39] Nachteilig ist hierbei jedoch die mehrstufige Synthese des Liganden, dessen Einsatz als Silbersalz sowie die Instabilität des verwendeten Kupfer-Präkatalysators gegenüber Sauerstoff.



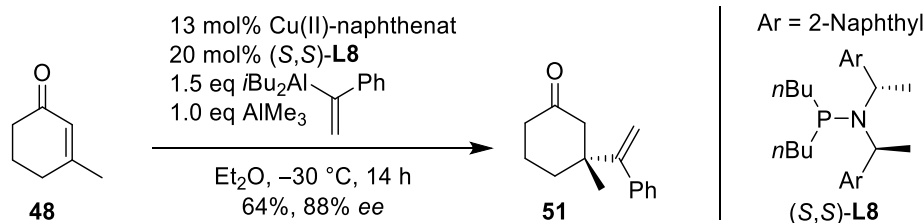
Schema 17: Aufbau eines quartären Stereozentrums unter Verwendung eines NHC-Liganden nach Hoveyda et al.^[39]

Durch ein Verfahren, welches 2015 von Mauduit et al. berichtet wurde, konnten bidentate NHC-Ligandenvorläufer in einer Eintopfreaktion hergestellt werden. Diese lieferten in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Dialkylzinkverbindungen an das β,β -disubstituierte Enon **48** sehr hohe Enantiomerenüberschüsse (Schema 18).^[40]



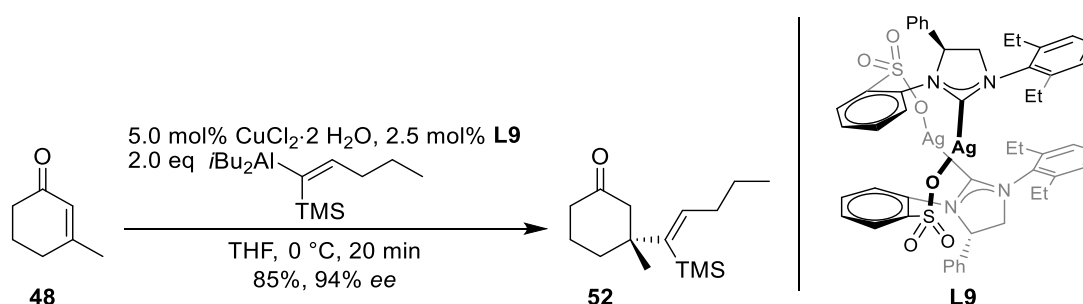
Schema 18: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von *n*Bu₂Zn an 3-Methylcyclohexenon (**48**) mittels des in einem Eintopfverfahren zugänglichen NHC-Ligandenvorläufers L7 nach Mauduit et al.^[40]

Bedeutend weniger Beispiele als zur Alkyladdition sind bislang zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylnucleophilen literaturbekannt und entsprechende Methoden wurden erst innerhalb des vergangenen Jahrzehnts etabliert. Hierzu zählt insbesondere die Verwendung der reaktiven Dialkylalkenylalane, welche durch Hydroaluminierung von Alkinen mittels DIBAL gebildet wurden. Die erste Reaktion dieses Typs wurde 2007 von Alexakis et al. beschrieben, jedoch wurde das Pent-(1*E*)-enylnucleophil nur mit maximal 73% *ee* übertragen, wozu eine Katalysatorbeladung von 30 mol% notwendig war.^[41] 2011 berichtete die gleiche Arbeitsgruppe von einer verbesserten Methode, die als Katalysatorsystem Kupfer(II)-naphthenat und den SimplePhos-Liganden **L8** nutzte. Auch der Einsatz (*Z*)-konfigurierter, Halogenid-substituierter und α -substituierter Alkenylnucleophile wurde demonstriert, wobei im besten Fall knapp unter 90% *ee* erzielt und das Substrat durch den Zusatz von AlMe₃ aktiviert wurde (Schema 19).^[42]



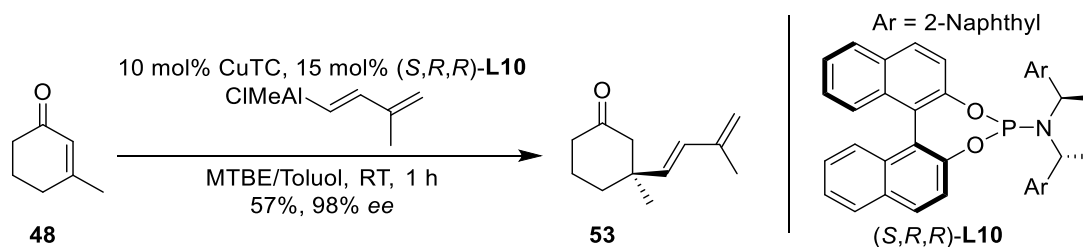
Schema 19: Asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylallanen an 3-Methylcyclohexenon (**48**) nach Alexakis et al.^[42]

Im gleichen Jahr wurde von Hoveyda et al. die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition α -silylierter Alkenylallane unter Verwendung des NHC-Liganden **L9** publiziert, bei der einzelne 1,4-Additionsprodukte auch mit >90% ee gebildet wurden (Schema 20).^[43]



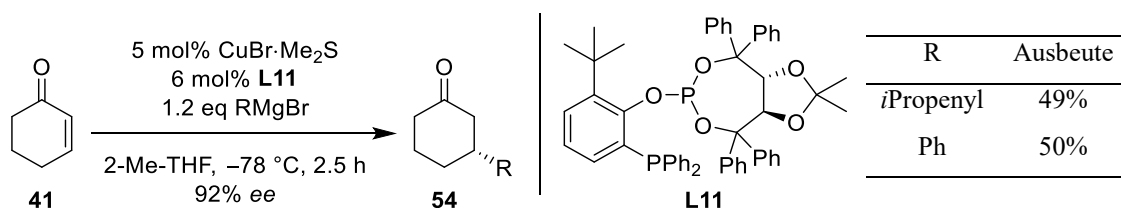
Schema 20: Asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition α -silylierter Alkenylallane an 3-Methylcyclohexenon (**48**) nach Hoveyda et al.^[43]

Als alternative Synthese von Alkenylallanen nutzten Woodward et al. die Zirconocen-katalysierte Hydroaluminierung terminaler Alkine mittels des sterisch weniger anspruchsvollen Reagenzes $\text{HAlCl}_2 \cdot (\text{THF})_2$ und anschließende Umsetzung des Alans mit MeLi . Die auf diese Weise erhaltenen Chlormethylalkenylallane wurden in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition an Enone mit bis zu 98% ee umgesetzt (Schema 21).^[44]



Schema 21: Asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Chlormethylalkenylallanen an 3-Methylcyclohexenon (**48**) nach Woodward et al.^[44]

Die Verwendung von Grignard-Reagenzien als sp^2 -Nucleophile ist aufgrund ihrer noch höheren Reaktivität und der hohen Tendenz zur unkatalysierten 1,2-Addition noch anspruchsvoller. Dennoch erreichten Schmalz et al. mithilfe des selbst entwickelten Liganden **L11** in 2-Me-THF als Lösungsmittel eine ausreichende Stereodifferenzierung (Schema 22).^[45]

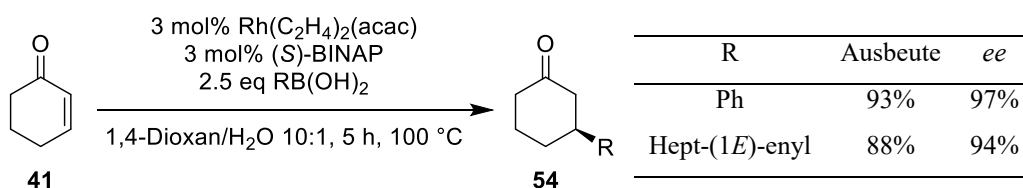

 Schema 22: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von sp^2 -Grignard-Reagenzien nach Schmalz et al.^[45]

Zur Vermeidung der Hintergrundreaktivität wurde die 1,4-Addition bei -78 °C durchgeführt und das Grignard-Reagenz über eine Dauer von 2 h mittels Spritzenpumpe zugetropft.

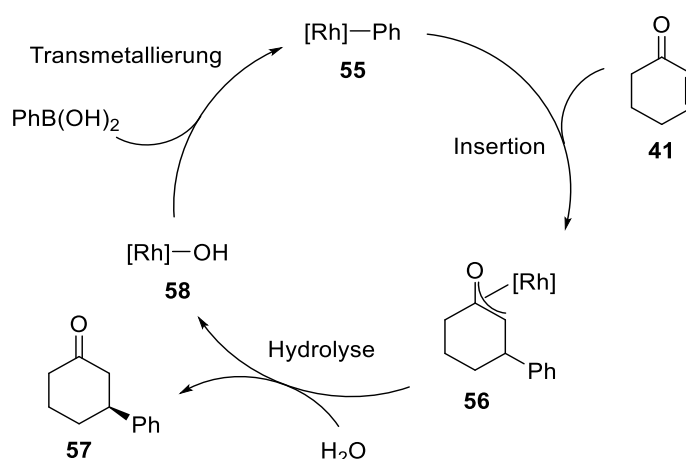
Anhand der hier gezeigten Reaktionen wird deutlich, dass mittels asymmetrischer Kupfer-katalysierter 1,4-Addition an cyclische Enone durch intensive Erforschung bereits eine breite Auswahl an Alkyl- und Alkenyl-Nucleophilen mit hoher Enantioselektivität übertragbar ist. Aus der großen Vielfalt der beschriebenen Reaktionsbedingungen geht jedoch auch hervor, dass hierzu stets eine intensive Optimierung der Parameter Kupfer-Präkatalysator, Ligand, Organometall-Reagenz, Temperatur und Lösungsmittel notwendig war. Insbesondere im Falle der 1,4-Addition von sp^2 -Nucleophilen wurden die entsprechenden Produkte dagegen oft nur in verbesserungswürdigen Ausbeuten erhalten. Daher haben sich zahlreiche Methoden unter Verwendung des teureren Rhodiums etabliert.

III. Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Additionen an Enone

Die erste asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition nichtstabilisierter Nucleophile wurde 1998 von Hayashi, Miyaura et al. publiziert. Als sp^2 -Nucleophile wurden Boronsäuren verwendet, welche den Vorteil der geringen Reaktivität bei Raumtemperatur bieten, wodurch eine Hintergrundreaktivität ausgeschlossen werden kann. Weiterhin sind sie wenig sauerstoff- und hydrolyseempfindlich, was sie von den meisten Metallorganylklassen unterscheidet. Als effektives Katalysatorsystem fanden Hayashi und Miyaura et al. Rhodium(I)-Komplexe in Kombination mit dem bidentaten, axial-chiralen Phosphinliganden BINAP. Hohe bis sehr hohe Enantiomerenüberschüsse bei der 1,4-Addition an Cyclohexenon wurden sowohl bei der Verwendung von Aryl- als auch von Alkenylboronsäuren erzielt (Schema 23).^[46]


 Schema 23: Asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Aryl- und Alkenylboronsäuren an Cyclohexenon (**41**) mittels Rhodium/BINAP nach Hayashi, Miyaura et al.^[46]

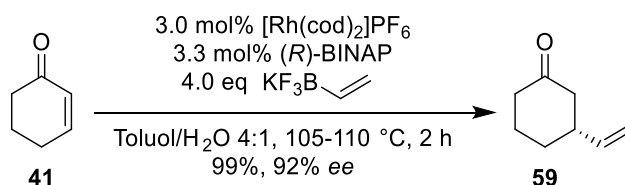
Zum Erzielen hoher Ausbeuten waren eine Reaktionstemperatur von 100 °C sowie die Verwendung eines Überschusses der Boronsäure notwendig. Eine NMR-spektroskopische Aufklärung des Mechanismus der Hayashi-Miyaura-Reaktion ergab, dass eine intermediär gebildete Phenylrhodiumspezies **55** mit dem Substrat **41** unter Ausbildung eines Rhodium-Oxa- π -allyl-Komplexes **56** reagiert, aus dem die katalytisch aktive Spezies durch Hydrolyse zu einem Hydroxorrhodium-Komplex **58** und anschließende Transmetallierung eines Phenylrests wiedergewonnen wird, z.B. durch Reaktionsführung in einem protischen, sauerstofffreien Medium (Schema 24).^[47]



Schema 24: Mechanismus der Hayashi-Miyaura-Reaktion in protischem Medium nach Hayashi et al.^[47]

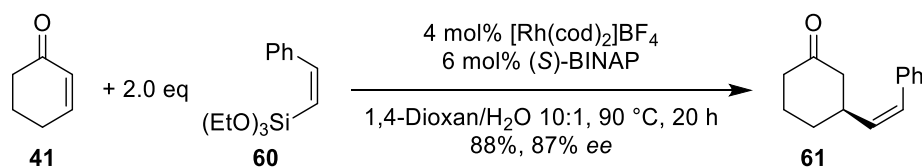
Die Verwendung aprotischer Medien war möglich, wenn als Nucleophil ein 9-Aryl-9-borabicyclo[3.3.1]nonan (*B*-Ar-9BBN) verwendet wurde, welches den Rhodium-Oxa- π -allyl-Komplex in ein Borenolat überführt.^[48] Die Hayashi-Miyaura-Reaktion bildet den Prototyp aller weiteren Rhodium-katalysierten 1,4-Additionen nichtstabilisierter Nucleophile und wurde in den Folgejahren weiterentwickelt und in zahlreichen Naturstoffsynthesen angewendet.^[49] Auch eine Reaktionsführung im Kilogramm-Maßstab wurde bereits erfolgreich durchgeführt.^[50]

Eine Variante der Hayashi-Miyaura-Reaktion verwendet die aus Aryl- und Alkenylboronsäuren leicht zugänglichen und zudem lagerungsstabilen Kaliumtrifluorborate als Reagenzien.^[51] Damit gelang Genêt et al. 2002 die besonders anspruchsvolle 1,4-Addition eines Vinylnucleophils an Cyclohexenon mit hoher Enantioselektivität und in hervorragender Ausbeute (Schema 25).^[52]



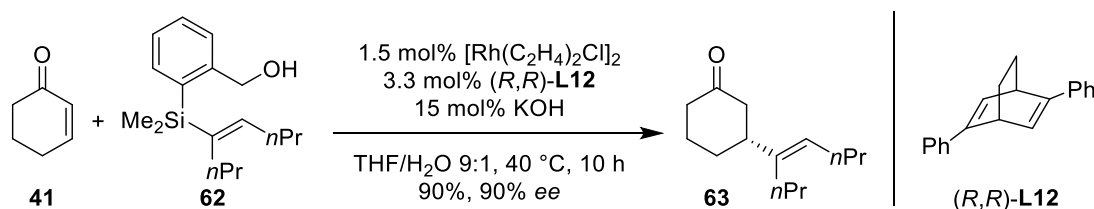
Schema 25: Asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Kaliumvinyltrifluorborat an Cyclohexenon (**41**) nach Genêt et al.^[52]

Neben Alkenylborverbindungen wurde auch der Einsatz entsprechender Silicium-basierter Reagenzien erforscht, welche mit unterschiedlicher Doppelbindungsgeometrie und -substitution leicht aus entsprechenden Vorläufern zugänglich sind. Oi, Inoue et al. demonstrierten auf diese Weise ein seltenes Beispiel einer asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition eines (*Z*)-konfigurierten Alkenylnucleophils, welche mit zufriedenstellender Enantioselektivität erfolgte (Schema 26).^[53]



Schema 26: Asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition eines (*Z*)-konfigurierten Alkenylsiloxans an Cyclohexenon (**41**) nach Oi, Inoue et al.^[53]

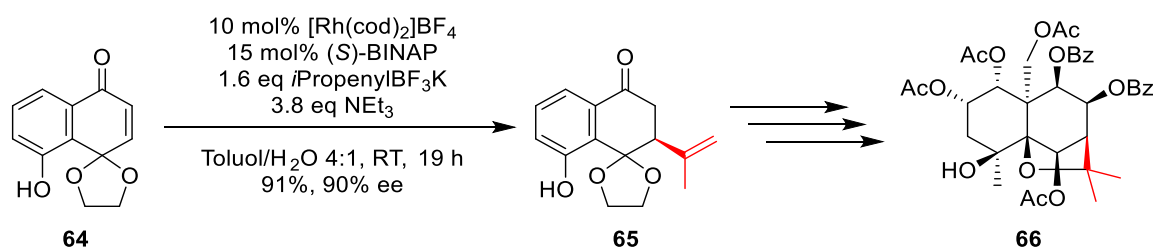
Die Verwendung von Tetraorganosilanen als besonders vielseitige Alkenylnucleophile wurde von Nakao, Hiyama, Hayashi et al. 2007 vorgestellt. Die Alkenylreste wiesen hierbei funktionelle Gruppen, wie Ester, Amide, Weinrebamide und Nitrile, auf. Deren Rhodium-katalysierte 1,4-Addition wurde jedoch nur mittels achiraler Liganden beschrieben. Da diese in wasserfreiem Medium durchgeführt wurde, postulierten die Autoren die Freisetzung des Katalysators aus dem Rhodium-oxa- π -allylkomplex durch Hydrolyse mittels der benzylichen Hydroxygruppe des Reagenzes. In der gleichen Publikation wurde die enantioselektive Übertragung eines α,β -disubstituierten Alkenylnucleophils an Cyclohexenon demonstriert (Schema 27).^[54]



Schema 27: Asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition eines α,β -disubstituierten Alkenylnucleophils an Cyclohexenon (**41**) nach Nakao, Hiyama, Hayashi et al.^[54]

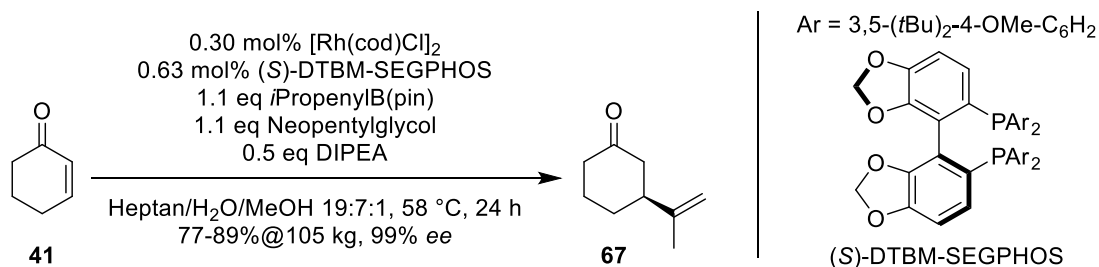
Hohe Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse konnten hier durch die Verwendung chiraler Dien-Liganden erzielt werden. Vertreter dieser Ligandenklasse wurden erstmals von Hayashi et al. erfolgreich in der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Arylboronsäuren an Enone eingesetzt.^[55] Bisher sind nur wenige chirale Dienliganden kommerziell erhältlich und deren Synthese ist oft mit hohem Aufwand verbunden. Dem gegenüber stehen zahlreiche Beispiele, in denen im Vergleich zur Verwendung von Phosphinliganden höhere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt wurden.^[56]

Die Bedeutung der enantioselektiven Übertragung von Alkenylnucleophilen zeigt sich in einer Reihe von Naturstoffsynthesen, in welcher die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition an einen prochiralen Michael-Akzeptor zum Aufbau des ersten Stereozentrums genutzt wird, beispielsweise in der enantioselektiven Totalsynthese von 4-Hydroxyzinowol (**66**). Die 1,4-Addition an das Naphthochinonmonoketal **64** erfolgte mit hoher Enantioselektivität und in hoher Ausbeute, jedoch war hierzu eine ungewöhnlich hohe Katalysatorbeladung von 10 mol% notwendig (Schema 28).^[57]



Schema 28: Asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition eines Kaliumalkenyltrifluorborats an das Naphthochinonmonoketal **64** im Rahmen der Totalsynthese des Naturstoffs 4-Hydroxyzinowol (**66**) nach Inoue et al.^[57]

Eine nahezu identische Reaktion wurde bereits 2007 von Corey et al. zum Aufbau der Kernstruktur von Platensimycin berichtet.^[58] Die gleichen Autoren erweiterten ebenfalls die Substratbreite der Methode auf weitere cyclische Enone.^[59] Diese Arbeiten dienten als Ausgangspunkt für das Upscaling der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von *iso*-Propenylpinacolboronat an Cyclohexenon bis in den 100-kg-Maßstab, welches erst kürzlich (2017) publiziert wurde. Durch Optimierung der Reaktionsparameter konnte die Katalysatorbeladung um eine Größenordnung reduziert werden, was hauptsächlich durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen Neopentylglycols und MeOH als Co-Solvens erreicht wurde. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden von den Autoren über 600 kg des hohenantiomerenreinen Ketons **67** in sechs Chargen mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 82% synthetisiert (Schema 29).^[60]



Schema 29: Upscaling der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von *iso*-Propenylpinacolboronat an Cyclohexenon (**41**) nach Simmons et al.^[60]

Die gezeigten Anwendungen zur 1,4-Addition von Alkenylnucleophilen an Enone sowie die Beispiel zur Hydrierung und Hydroformylierung unterstreichen die Bedeutung des Elements Rhodium in der asymmetrischen Katalyse.^[61] Aufgrund der oft hervorragenden Enantio-selektivität und der teilweise sehr hohen Umsatzzahlen ist Rhodium trotz seines hohen Preises auch heute noch das Übergangsmetall der Wahl für zahlreiche asymmetrische katalytische Transformationen.

B. Aufgabenstellung

Die in der eigenen Masterarbeit begonnene Untersuchung der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an Enone sollte hinsichtlich der Substratbreite, des Abfangens der intermediären Enolate mittels verschiedener Silylierungsmittel sowie der Breite der übertragbaren Reste fortgeführt werden. Limitierungen der Methode sollten durch die alternative Verwendung von Alkenyltitanaten überwunden werden, deren Synthese und Reaktivität bisher noch nicht untersucht wurde.

Auch die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition funktionalisierter Arylnucleophile sowie die enantio- und regioselektive Addition von Arylnucleophilen auf Basis der kostengünstigen Grignard-Reagenzien sollten am Beispiel von Cyclohexenon untersucht werden.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit sollten die in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz etablierten Methoden der asymmetrischen Rhodium- und Kupfer-katalysierten 1,4-Addition nichtstabilisierter Nucleophile an Cyclohex-2-enimine auf die Substratklasse der Cyclohexa-2,5-dienimine übertragen werden. Dazu sollte die synthetische Bandbreite dieser leicht zugänglichen zweifach ungesättigten Michael-Akzeptoren insbesondere um fluoriierte Derivate erweitert werden, da diese als Substrate für 1,4-Additionen eine hohe Reaktivität erwarten lassen.

Die Cyclohexa-2,5-dienimine sollten in asymmetrischen Übergangsmetall-katalysierten 1,4-Additionen nichtstabilisierter Nucleophile eingesetzt werden, da diese an jener Substratklasse noch nicht literaturbekannt sind.

Am Beispiel der asymmetrischen Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Alkylnucleophilen an 4,4-Difluorcyclohexadienimine sollte eine Methode ausgearbeitet und optimiert werden, die es ermöglicht, die chiralen 1,4-Additionsprodukte erneut als Michael-Akzeptoren nutzbar zu machen. Deren Reaktivität sollte sowohl in einer weiteren 1,4-Addition unter Katalysator- oder Substratkontrolle untersucht werden als auch in weiteren diastereoselektiven Folgereaktionen zum flexiblen stereoselektiven Aufbau fluorierter Synthesebausteine.

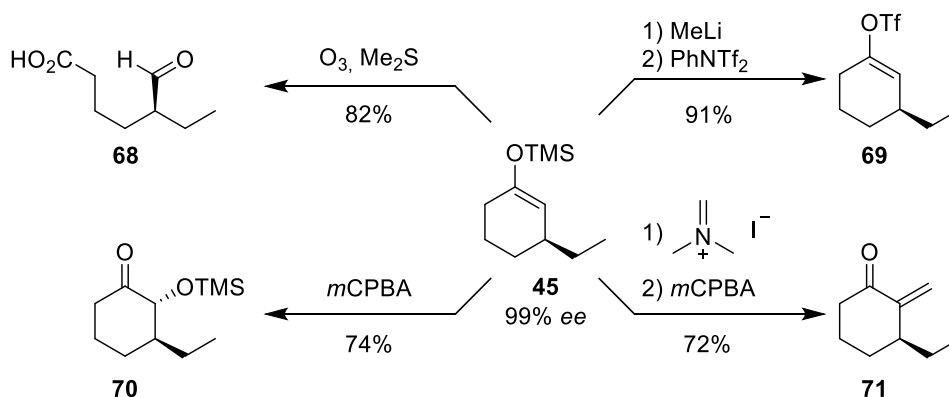
C. Rh-katalysierte 1,4-Additionen von sp^2 -Nucleophilen an Enone

I. Asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Additionen von Alkenyl-zirconocenen an Enone mit silylierendem Abfangen der Enolate

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: J. Westmeier, C. Pfaff, J. Siewert, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2651-2658.^[62]

I.1 Stand der Forschung

Während unter den protischen Reaktionsbedingungen der Hayashi-Miyaura-Reaktion mit Boronsäuren bereits *in situ* die Hydrolyse des Rhodium-Oxa- π -allylkomplexes zum entsprechenden Keton erfolgt, verlaufen zahlreiche metallkatalysierte 1,4-Additionen nichtstabilisierter Nucleophile unter aprotischen Bedingungen unter Enolatbildung, wodurch eine regioselektive Folgereaktion mit Elektrophilen ermöglicht wird.^[63] Obgleich solche Tandem-Reaktionen elegant und atomökonomisch sind, wurden in der Literatur mitunter höhere Ausbeuten erreicht, wenn das intermediäre Metallenolat zunächst als Silylenolether abgefangen wurde.^[64] Aufgrund ihrer geringeren Hydrolyseempfindlichkeit im Vergleich zu anderen Metallenolaten sind Silylenolether meist problemlos isolierbar und fungieren als wertvolle Synthese-Intermediate, die eine Vielzahl von Folgetransformationen eingehen können.^[65] Ein Beispiel zum silylierenden Abfangen eines in der 1,4-Addition von Et_2Zn gebildeten Zinkenolats mit TMSOTf wurde von Alexakis et al. berichtet (siehe Schema 14). Die vielseitige Verwendbarkeit als wertvolle Synthese-Intermediate demonstrierten die Autoren in Form zahlreicher Derivatisierungen des Silylenolethers **45**, wie Ozonolyse, Triflierung und α -Funktionalisierung durch Umsetzung mit Elektrophilen (Schema 30).^[34]

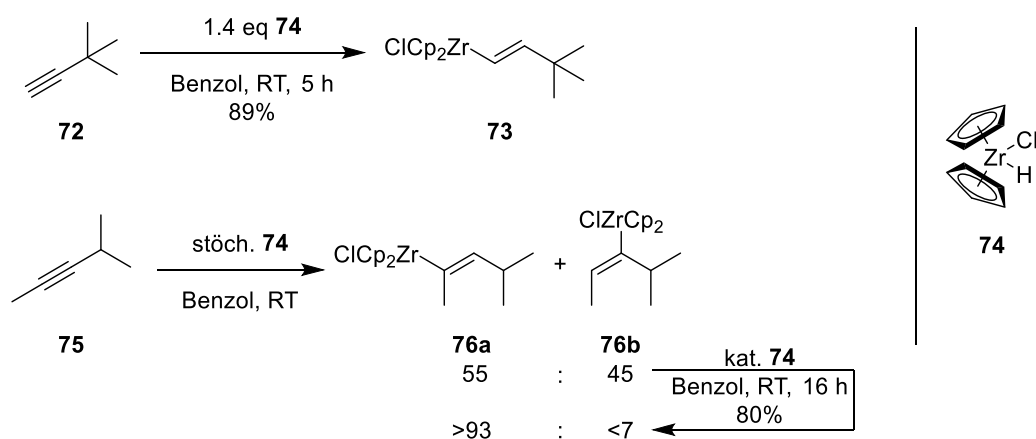


Schema 30: Beispiele zur Derivatisierung des nach Schema 14 gebildeten Silylenolethers **45** nach Alexakis et al.^[34]

Hierzu wurde von den Autoren angemerkt, dass die gezeigten Derivatisierungsschritte nicht ausgehend von dem entsprechenden Zinkenolat-Vorläufer erfolgen konnten.

Eine weitere Methode, die das Abfangen der Enolate als Silylenolether ermöglicht, ist die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen.

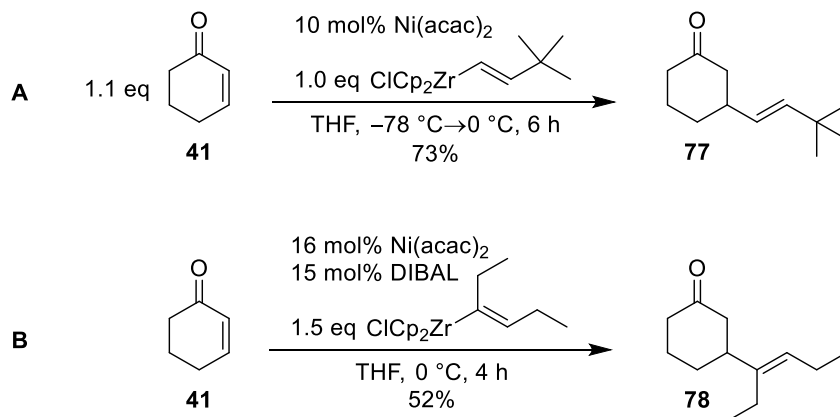
Die Bildung von Alkenylzirconocenen erfolgt durch Hydrozirconierung von Alkinen mittels des Schwartz-Reagenzes (**74**).^[66] Durch Hydrozirconierung terminaler Alkine (z.B. **72**, Schema 31) werden selektiv lineare, (*E*)-konfigurierte Alkenylzirconocene erhalten.



Schema 31: Hydrozirconierung der Alkine **72** und **75** mittels des Schwartz-Reagenzes (**74**).^[67]

Aus unsymmetrischen internen Alkinen (z.B. **75**) wird bei Verwendung einer stöchiometrischen Menge des Schwartz-Reagenzes (**74**) zunächst ein Regioisomerengemisch erhalten. Durch Zugabe eines Überschusses von **74** wird mit hoher Selektivität das Regioisomer erhalten, bei dem der sterisch anspruchsvollere Rest und das Zirconocen den größten Abstand zueinander einnehmen.

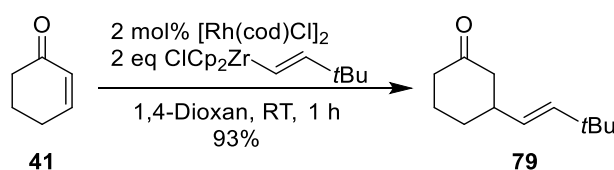
Bereits im Jahr 1977 wurde eine Nickel-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an α,β -ungesättigte Ketone von Schwartz et al. beschrieben (Schema 32).^[68]



Schema 32: Nickel-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an Cyclohexenon (**41**) nach Schwartz et al.^[68]

Hierbei wurden Alkenylzirconocene verwendet, die sowohl aus terminalen (**A**) als auch aus internen Alkinen (**B**) gebildet wurden. In letzterem Fall war die Aktivierung des Katalysatorsystems durch Reduktion mit DIBAL notwendig, andernfalls wurde **78** nur in <10% Ausbeute gebildet.

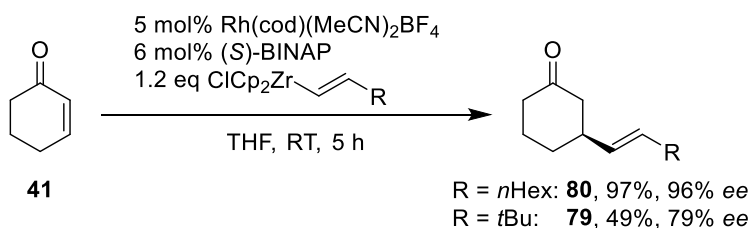
Erst 2004 wurde die erste Kupfer-katalysierte, jedoch racemische, 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen von Bergdahl et al. beschrieben.^[69] Im selben Jahr publizierten Hanzawa et al. die erste Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an Enone (Schema 33).^[70]



Schema 33: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an Enone nach Hanzawa et al.^[70]

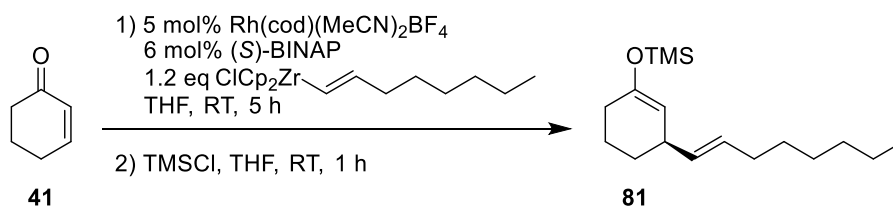
Bereits ein Jahr zuvor hatten die Autoren eine Rhodium-katalysierte Addition von Alkenylzirconocenen an von aromatischen und aliphatischen Aldehyden abgeleitete aktivierte Aldimine publiziert.^[71] In beiden Fällen wurde die Rhodium-katalysierte Addition in Dioxan durchgeführt und die Autoren beobachteten eine Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit bei Austausch des Cyclooctadien- gegen einen Phosphinliganden.

Die erste asymmetrische 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an α,β -ungesättigte Ketone wurde von Oi, Inoue et al. beschrieben.^[72] Die Bildung des Oct-(1*E*)-enyl-Additionsprodukts **80** (Schema 34) wurde in THF als Lösungsmittel mit verschiedenen chiralen Rhodium/Phosphin-Katalysatoren untersucht, wobei die besten Ergebnisse in Bezug auf Ausbeute und Enantioselektivität mit BINAP und Tol-BINAP erzielt wurden.



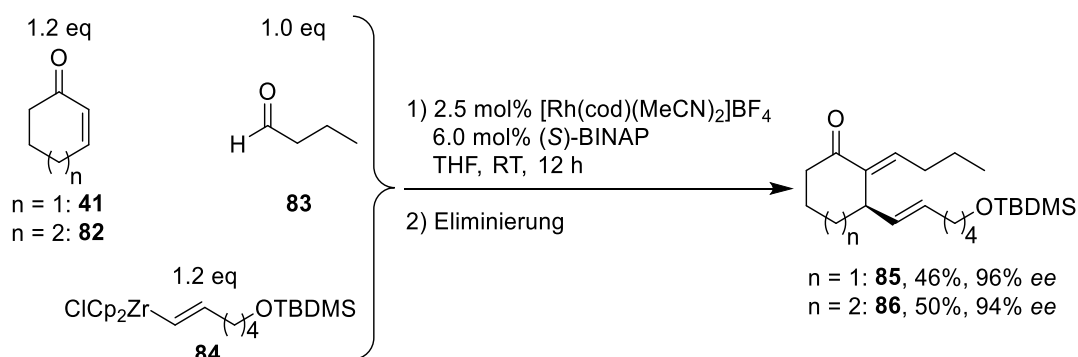
Schema 34: Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an Enone nach Oi, Inoue et al.^[72]

In der gleichen Publikation wurde auch die erste Weiterreaktion eines Zirconenolats mit TMSCl beschrieben. Die Bildung des Silylenolethers **81** wurde demnach per GC-MS nachgewiesen, die Beschreibung der Isolierungsbedingungen und Angaben zur Ausbeute fehlen dagegen (Schema 35).^[72]



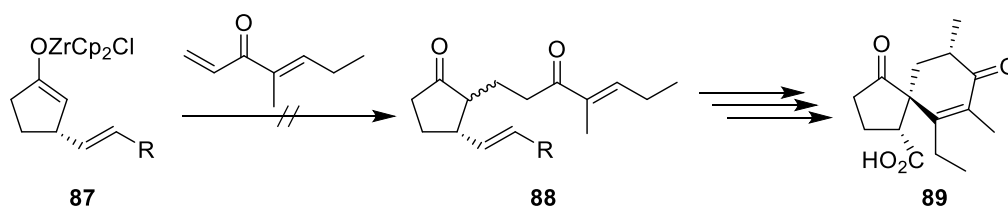
Schema 35: Silylierendes Abfangen des Zirconenolats als Silylenolether **81**, beobachtet per GC-MS von Oi, Inoue et al.^[72]

Nur ein Jahr später publizierten Nicolaou et al. eine Weiterentwicklung der Methode von Oi, Inoue et al. zu einer Dreikomponentenreaktion, bei der die intermediären Rhodium-Oxa- π -allylkomplexe durch eine Aldoladdition an Aldehyde funktionalisiert wurden. Nach formaler Eliminierung von Wasser wurde die Enone **85** bzw. **86** erhalten, von denen ein Derivat in der Totalsynthese des Naturstoffs Vannusal A eingesetzt wurde (Schema 36).^[73]



Schema 36: Dreikomponenten-1,4-/Aldol-Addition und Eliminierung zum Enon **85** bzw. **86** nach Nicolaou et al.^[73]

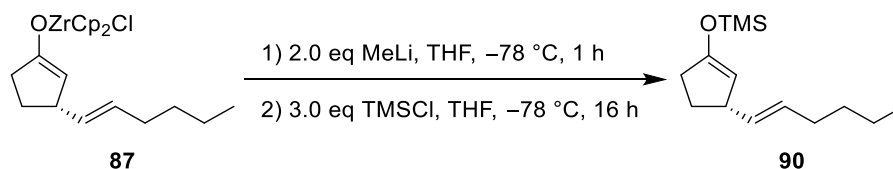
Neben der Methode von Nicolaou et al. kann die regioselektive Funktionalisierung der 1,4-Additionsprodukte von Alkenylzirconocenen an Enone durch Umsetzung der Zirconenolate mit Elektrophilen erfolgen. Im Rahmen der asymmetrischen Totalsynthese des Naturstoffs Spirodionsäure (**89**) versuchte Siewert, das erste Stereozentrum mittels der von Oi, Inoue et al. publizierten Methode aufzubauen und durch Folgechemie des Enolats regioselektiv in 2-Position eine Seitenkette einzuführen, mithilfe derer der Spirocyclus des Naturstoffs gebildet werden sollte.^[74] Eine Michael-Addition des Zirconenolats **87** an das entsprechende Enon führte jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Produkts **88** (Schema 37).



Schema 37: Versuch der enantiomerenreinen Totalsynthese von Spirodionsäure (**89**) nach Siewert ($R = n\text{Bu}$).^[74]

In situ durch 1,4-Addition von Organozirconocenen gebildete Zirconenolate wurden bislang, vermutlich aufgrund ihrer geringen Nucleophilie, zunächst nur mit Aldehyden weiter umgesetzt.^[68a,75] Erst kürzlich gelang es Šebesta et al., durch Verwendung kationischer Elektrophile, die Breite der Folgereaktionen zu erweitern.^[76]

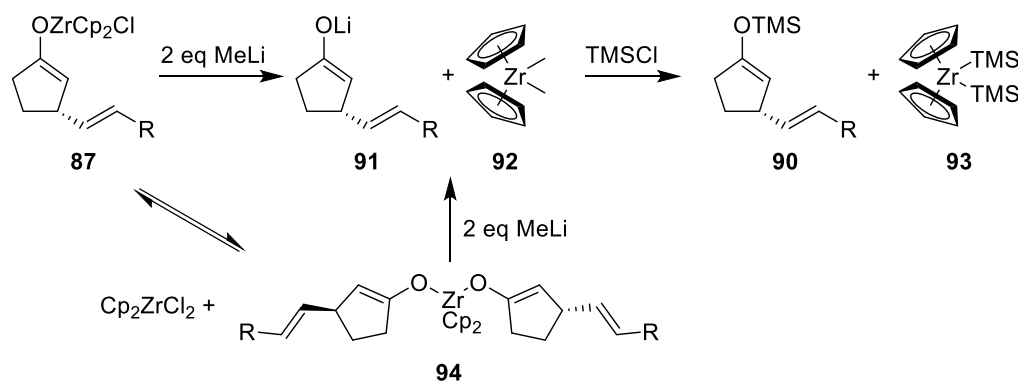
Als Alternative zur Umsetzung des Zirconenolats **87** wurde von Siewert eine Methode ausgearbeitet, um aus **87** den entsprechenden Silylenolether **90** quantitativ zu bilden. Da die Umsetzung des entsprechenden Zirconenolats mit TMSCl in Anlehnung an die Bedingungen von Oi, Inoue et al. (vgl. Schema 35) nur zur Bildung des entsprechenden Ketons führten, griff er auf die Erkenntnisse von Evans et al. zurück, die darlegten, dass ein Zirconenolat zunächst durch Zugabe von *n*-BuLi aktiviert werden muss, bevor es mittels TMSCl silyliert werden kann.^[77] Durch Einsatz eines Überschusses MeLi und anschließender Zugabe von TMSCl gelang es Siewert, den Silylenolether **90** ohne gleichzeitige Bildung des entsprechenden Ketons herzustellen (Schema 38).^[74]



Schema 38: Silylierung des Zirconenolats **87** durch vorherige Zugabe von MeLi nach Siewert.^[74]

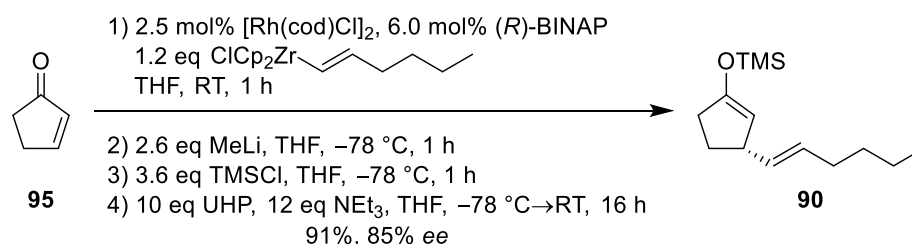
Die Aufreinigung des Silylenolethers stellte für Siewert eine weitere Schwierigkeit dar. Durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid wurde **90** nicht in vollständiger Reinheit erhalten. Säulenchromatographie an desaktiviertem Silicagel führte zu Hydrolyse, Kugelrohrdestillation oder Kondensation von **90** im Vakuum zu Zersetzung.

Durch NMR-spektroskopische Untersuchungen von Westmeier wurde der Mechanismus der Lithiierung des Zirconenolats aufgeklärt.^[78] Dieses liegt in THF sowohl als Zirconocenchlorid-Enolat **87** als auch als Zirconocen-Bisenolat **94** und der dazu äquimolaren Menge Zirconocendichlorid vor (Schema 39). Beide Enolat-Formen stehen vermutlich miteinander im dynamischen Gleichgewicht. Durch Zugabe von 2 eq MeLi bei -78°C wird das Zirconenolat **87** in das Lithiumenolat **91** und Dimethylzirconocen (**92**) überführt. Die ebenfalls denkbare Bildung eines At-Komplexes in Analogie zu Titanenolaten^[79] wurde nicht beobachtet. Bei der Zugabe von 4 eq MeLi zum Zirconenolat wurde dagegen die Bildung von LiCp und $\text{Li}[\text{CpZrMe}_4]$ beobachtet.



Schema 39: Mechanismus der Lithiierung und Silylierung der Zirconenolatspezies **87** und **94** nach Westmeier ($R = nBu$).^[78]

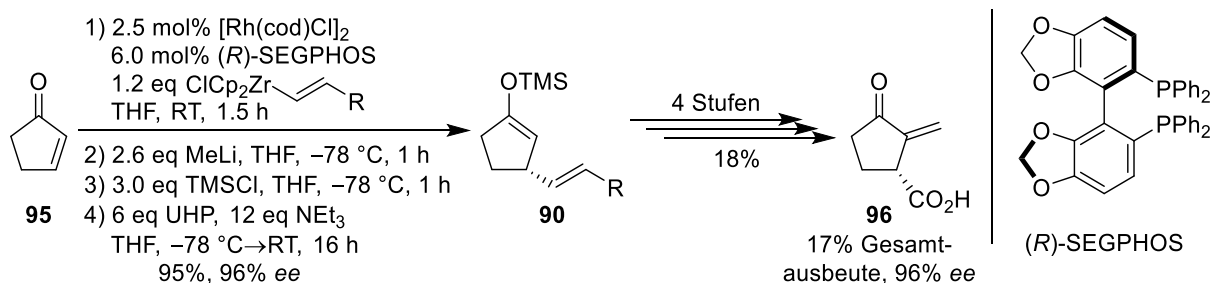
Durch Transmetallierung mittels TMSCl wird aus dem Lithiumenolat **91** der Silylenolether **90** gebildet. Über einen unbekannten Mechanismus erfolgt zudem die Silylierung von Dimethylzirconocen (**92**) zu Bistrimethylsilylzirconocen (**93**). Dessen Identität wurde von Westmeier durch Isolierung sowie durch gezielte Synthese belegt. Die Trennung von **90** und $Cp_2Zr(TMS)_2$ gelang erst durch oxidativen Abbau des Zirconocens mittels Carbamidperoxid (*urea hydrogen peroxide*, UHP) in Gegenwart von NEt_3 . Nach anschließender wässriger Aufarbeitung gelang es Westmeier, **90** als spektroskopisch reines Rohprodukt zu erhalten (Schema 40).^[78]



Schema 40: Vollständige Synthese und Aufarbeitung des Silylenolethers **90** nach Westmeier.^[78]

Der Silylenolether **90** war nicht nur zum Einsatz in der enantioselektiven Totalsynthese von Spirodionsäure (**89**) geplant, sondern stellte auch das Schlüsselintermediat in der ersten enantioselektiven Totalsynthese des Naturstoffs (*R*)-Sarkomycin (**96**) mittels asymmetrischer Übergangsmetallkatalyse dar.^[80] Dort sollte im Folgeschritt die Einführung des exocyclischen Kohlenstoffatoms in 2-Position über eine Mukayama-Aldol-Addition mit wässriger Formaldehyd-Lösung erfolgen, weswegen die Verwendung eines wasserstabilen Nucleophils notwendig war. Die Totalsynthese von **96** wurde in der Arbeitsgruppe von Zejschwitz ausgearbeitet,^[78,81] zuletzt in der eigenen Masterarbeit.^[82] Da die Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an Cyclopentenon (**95**) bei der Verwendung von BINAP mit maximal 86% *ee* erfolgte, wurde im Rahmen der eigenen Masterarbeit ein Vergleichstest von acht chiralen Phosphinliganden durchgeführt. Der höchste *ee* von 96%

wurde bei der Verwendung von SEGPHOS erzielt. Insgesamt wurde die asymmetrische Totalsynthese von (*R*)-Sarkomycin in der eigenen Masterarbeit mit einer Gesamtausbeute von 17% über 5 Stufen durchgeführt (Schema 41).^[82] Nachträgliche Optimierung führte zu einer Maximalausbeute von 19%.^[80]



Schema 41: Totalsynthese von (*R*)-Sarkomycin (**96**), durchgeführt im Rahmen der eigenen Masterarbeit ($R = n\text{Bu}$).^[82]

Aufgrund der vielseitigen Einsetzbarkeit von Silylenolethern wurde das Forschungsthema der eigenen Masterarbeit zur Erweiterung der Methode der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition mit silylierendem Abfangen der Enolate im Rahmen der vorliegenden Dissertation fortgeführt.

I.2 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an cyclische und acyclische Enone

Um die Substratbreite der ausgearbeiteten Methode zu demonstrieren, wurde die asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen mit Abfangen des intermediären Enolats als Trimethylsilylenolether an fünf- bis siebengliedrigen Ringen durchgeführt (Tabelle 1).

Tabelle 1: 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an Cycloalkenone mit anschließender Trimethylsilylierung.

Eintrag	Ligand	n	Edukt	Produkt	t	Ausbeute	ee ^a
1	SEGPHOS	1	95	90	1.5 h	95%	96%
2 ^[82]	BINAP	2	41	97	1.5 h	82%	97%
3	BINAP	3	82	98	2 h	95%	93%
4	SEGPHOS	2	41	97	2 h	97%	95%

5	SEGPPOS	3	82	98	2 h	84%	94%
---	---------	---	-----------	-----------	-----	-----	-----

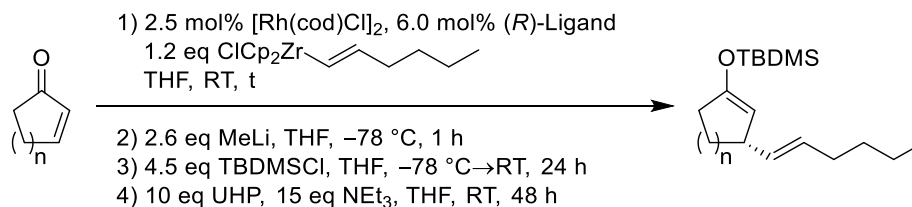
a: Bestimmt per GC nach Hydrolyse zum entsprechenden Keton.

Neben den in der eigenen Masterarbeit durchgeführten Additionen an Cyclopentenon (**95**, Eintrag 1) und Cyclohexenon (**41**, Eintrag 2) wurde bei der Addition an Cycloheptenon (**82**, Eintrag 3) in Anlehnung an die Bedingungen der Masterarbeit das entsprechende Produkt **98** in sehr guter Ausbeute und 93% *ee* erhalten. Da der Einsatz von SEGPPOS durch Oi, Inoue et al. nicht beschrieben wurde, wurde der Ligand in der eigenen Arbeit ebenfalls in der 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**) und Cycloheptenon (**82**) getestet. Bei der 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**) wurde gegenüber BINAP ein etwas geringerer *ee*, bei jedoch verbesserter Ausbeute, erhalten (Eintrag 4). Bei der Addition an Cycloheptenon (**82**) wurde gegenüber BINAP ein marginal höherer *ee*, allerdings bei schlechterer Ausbeute, erhalten (Eintrag 5). Da BINAP als kommerzielles Produkt wesentlich preisgünstiger zu beziehen ist, bietet der Einsatz von SEGPPOS an den beiden zuletzt besprochenen Substraten wenig Vorteil.

Insgesamt wurden die Trimethylsilylenolether **90**, **97** und **98** in hohen bis hervorragenden Ausbeuten und mit durchweg sehr hoher Enantioselektivität erhalten.

Zur Erweiterung der Produktbreite wurde ebenfalls das Abfangen der Enolate als *tert*-Butyldimethylsilylenolether untersucht (Tabelle 2). Neben einem höheren Überschuss des Silylierungsmittels und langsamem Aufwärmen des Reaktionsgemischs von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur musste die Reaktionsdauer der Silylierung wegen des höheren sterischen Anspruchs des Reagenzes auf 24 h verlängert werden. Die Dauer der oxidativen Aufarbeitung wurde auf 48 h verlängert, um das ebenfalls sterisch anspruchsvollere Zirconocen, welches von Westmeier als $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{TBDMS})_2$ postuliert, aber nicht weiter charakterisiert wurde, quantitativ abzubauen.^[78]

Tabelle 2: 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an Cycloalkenone mit anschließender *tert*-Butyldimethylsilylierung.

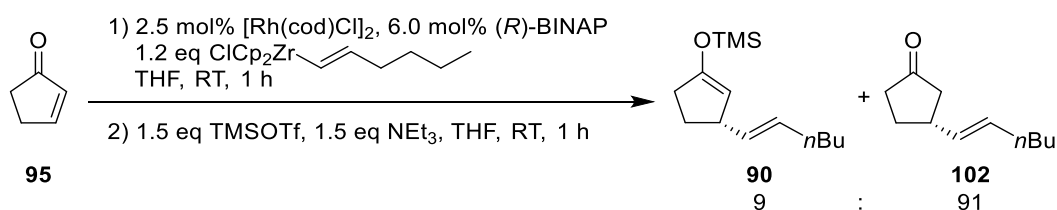


Eintrag	Ligand	n	Edukt	Produkt	t	Ausbeute	<i>ee</i> ^a
1 ^[82]	SEGPPOS	1	95	99	1.5 h	94%	96%
2	BINAP	2	41	100	1.5 h	90%	96%
3	BINAP	3	82	101	2 h	98%	93%

a: Bestimmt per GC nach Hydrolyse zum entsprechenden Keton.

Neben der bereits in der eigenen Masterarbeit beschriebenen Verwendung von Cyclopentenon (**95**, Eintrag 1) konnten auch die Produkte der 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**, Eintrag 2) und Cycloheptenon (**82**, Eintrag 3) als entsprechende TBDMS-Enolether in hohen bis sehr hohen Gesamtausbeuten abgefangen werden.

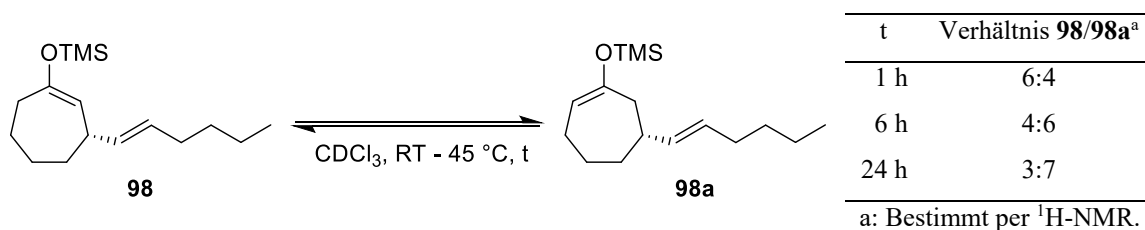
Die zur Silylierung der Zirconenolate erforderliche intermediäre Lithiierung ist ein zusätzlicher Schritt und erfordert zudem den Einsatz eines weiteren metallorganischen Reagenzes. Atomökonomischer und eleganter wäre eine Vermeidung der Lithiierung durch Verwendung eines reaktiveren Silylierungsmittels. Aus diesem Grund wurde die Silylierung des *in situ* gebildeten Zirconenolats **87** mittels TMSOTf durchgeführt. (Schema 42).



Schema 42: Versuch der unmittelbaren Silylierung des Zirconenolats mithilfe von TMSOTf.

Auf diese Weise konnte der Silylenolether **90** tatsächlich ohne intermediäre Lithiierung gebildet werden. Das Verhältnis von **90** zu **102** betrug allerdings nur 9:91. Eine quantitative unmittelbare Silylierung des Zirconenolats ist also auch mithilfe eines stärkeren Silylierungsmittels nicht möglich.

Bei der NMR-spektroskopischen Vermessung des Silylenolethers **98**, dem silylierten 1,4-Additionsprodukt von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an Cycloheptenon (**82**), wurde die Anwesenheit eines Regioisomers von **98** beobachtet, welches sich davon spektroskopisch in Multiplizität und leichter Tieffeld-Verschiebung des Enolether-Protonen-Signals (5.03 vs. 4.87 ppm) unterschied. Postuliert wurde die Bildung des Silylenolethers **98a** durch Isomerisierung der Enolether-ständigen Doppelbindung (Schema 43).

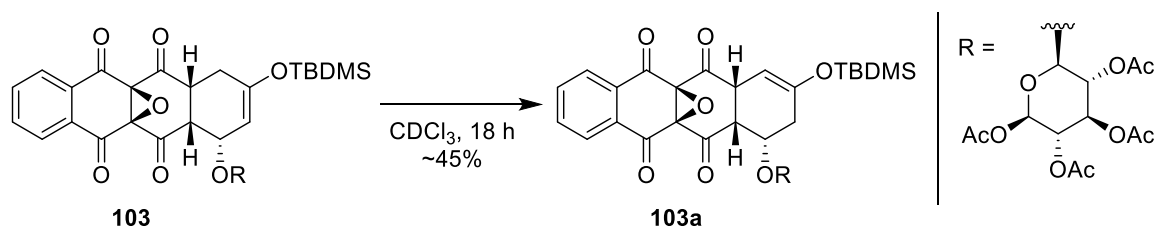


Schema 43: Isomerisierung des Silylenolethers **98** zu **98a** in unfiltriertem CDCl_3 .

Dieselbe Probe wurde bei RT gelagert und währenddessen mehrmals per $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie vermessen. Das Ausgangsverhältnis **98/98a** von 6:4 invertierte sich innerhalb von 5 h. Anschließend wurde die Probe auch für 3 h auf 45 °C erwärmt und weitere 15 h bei

RT gerührt, um eine neue Äquilibration des Enolats zu bewirken. Tatsächlich wurde ein Verhältnis von 3:7 beobachtet, welches im Folgenden konstant blieb. Hierbei handelt es sich offenbar um das Gleichgewichtsverhältnis zwischen **98** und **98a**. Gleichzeitig wurde die beginnende Hydrolyse zum entsprechenden Keton festgestellt. Auch hierbei blieb das Verhältnis **98/98a** nahezu konstant. Diese Beobachtung stützt die Vermutung, dass es sich bei **98a** um das gezeigte Regioisomer handelt. Auslöser für die Äquilibration des Silylenolethers könnten Säurespuren im deuterierten Lösungsmittel sein. Wurde eine frisch hergestellte Probe von Silylenolether **98** in über basischem Aluminiumoxid filtrierten CDCl₃ gemessen, wurde anschließend keine Isomerisierung beobachtet. Das Phänomen der Isomerisierung, wie an **98** beobachtet, trat auch bei Vermessung des TBDMS-Derivats **101** auf. Die Spaltung des Silylenolethers mit TBAF lieferte hier quantitative Mengen des entsprechenden Ketons. Auch hier konnte das Auftreten der Isomerisierung durch Filtration des verwendeten CDCl₃ verhindert werden.

In der Literatur beschrieben Stoodley, Tomé et al. ebenfalls die Isomerisierung der Doppelbindung eines Silylenolethers in CDCl₃.^[83] Nach 18 h Verweildauer des *tert*-Butyldimethylsilylenolethers **103** in CDCl₃ wurde das Regioisomer **103a** leicht verunreinigt in einer Ausbeute von ca. 45% erhalten, wobei Hinweise auf Umsatz und zusätzliche gebildete Verbindungen fehlen (Schema 44).

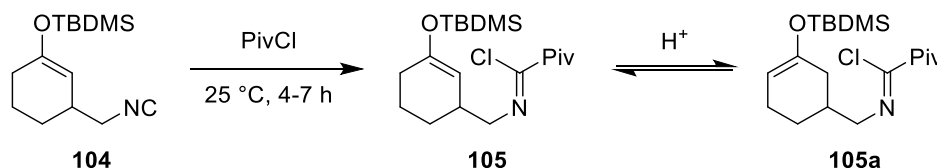


Schema 44: Isomerisierung des Silylenolethers **103** in CDCl₃ nach Stoodley, Tomé et al.^[83]

Innerhalb von 4 d wurde das entsprechende durch Hydrolyse des Silylenolethers entstandene Keton als das Hauptprodukt identifiziert. Obgleich von den Autoren nicht besprochen, ist die Isomerisierung, wie auch die anschließend aufgetretene Hydrolyse, vermutlich auf Säurespuren im CDCl₃ zurückzuführen.

Ein weiteres Beispiel für eine Äquilibration zweier regioisomerer Silylenolether durch Säurespuren im Reaktionsmedium wurde von Livinghouse et al. publiziert. Die Autoren beschrieben die Umsetzung der Isonitrilfunktion im Silylenolether **104** mit einem Säurechlorid in Anwesenheit von 1 eq Pyridin.^[84] Wurde bei der Umsetzung des Isonitrils **104** auf den Zusatz von Pyridin verzichtet und nach vollständigem Umsatz weitergerührt, konnte die

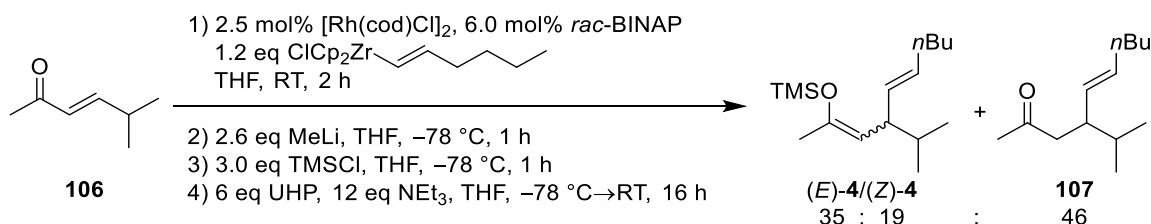
Äquilibrierung des Silylenolethers im α -Ketoimidoylchlorid **105** mit seinem Regioisomer **105a** zu einem 1:1-Gemisch per NMR-Spektroskopie beobachtet werden (Schema 45).



Schema 45: Äquilibrierung des Silylenolethers **105** durch Säurespuren nach Livinghouse et al.^[84]

In zwei weiteren Literaturbeispielen wird eine Isomerisierung von Silylenolethern durch Säurekatalyse bzw. Lagerung bei RT beschrieben.^[85] In beiden Fällen ist vermutlich die Bildung eines konjugierten π -Systems die Triebkraft für die Isomerisierung.

Während die asymmetrische Induktion an cyclischen Substraten mithilfe der entsprechenden Liganden oft gut beherrschbar ist, stellt die Übertragung der Stereokontrolle auf ein acyclisches Substrat meist eine große Herausforderung an ein katalytisches System dar, was in der höheren konformativen Flexibilität begründet liegt. Eine 1,4-Addition an ein acyclisches Enon unter Abfangen des Enolats ist zudem von besonderem Interesse, da die Konfiguration der entstehenden Enolat-Doppelbindung unter gewissen Voraussetzungen Rückschlüsse auf die Reaktivkonformation des eingesetzten Enons zulässt (*vide infra*). Erste Studien zur 1,4-Addition eines Alkenylzirconocens an das acyclische Enon **106** wurden bereits in der eigenen Masterarbeit durchgeführt. Bei der 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an **106** mit silylierendem Abfangen entstanden die beiden Isomere des silylierten 1,4-Addukts **4** in einem (*E/Z*)-Verhältnis von 1.8:1 (zugeordnet per NOESY; Schema 46).^[82] Außerdem war das entsprechende Hydrolyseprodukt **107** im Rohproduktgemisch enthalten.



Schema 46: 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an das acyclische Enon **106** in der eigenen Masterarbeit.^[82]

Da die Tendenz zur Bildung des Ketons **107** für die Diastereomere von **4** unterschiedlich sein kann, sollte zu einer genaueren Betrachtung des stereochemischen Ablaufs der 1,4-Addition zunächst die Bildung des Ketons **107** verhindert werden. Dazu wurden die Silylierungsbedingungen untersucht, wobei racemisches BINAP verwendet und zur Vereinfachung der Optimierung auf eine abschließende Oxidation mit UHP verzichtet wurde (Tabelle 3). Die

Verlängerung der Reaktionszeit auf 2 h (Eintrag 1b) führte gegenüber dem Vergleichsexperiment (Eintrag 1a) zum im Rahmen der Messgenauigkeit gleichen Produktverhältnis.

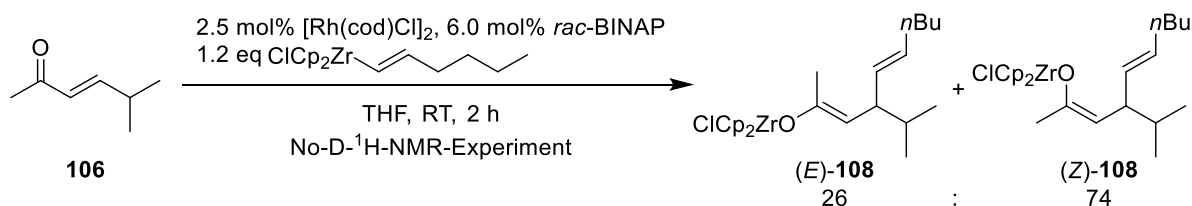
Tabelle 3: Versuch der Optimierung der Silylierung bei der 1,4-Addition an das acylische Enon **106**.

1) 2.5 mol% [Rh(cod)Cl]₂, 6.0 mol% *rac*-BINAP
1.2 eq ClCp₂Zr-, THF, RT, 2 h
2) 2.6 eq MeLi, THF, -78 °C, 1 h
3) Silylierungsbedingungen (siehe Tabelle)

Silylierungsbedingungen				Produktverhältnis ^a		
Eintrag	Reagenz	T	t	(<i>E</i>)- 4	: (<i>Z</i>)- 4	: Keton 107
1a	3.6 eq TMSCl	-78°C	1 h	35	21	44
1b			2 h	34	20	46
2	4.5 eq TMSCl	-78°C	2 h	30	27	43
3	7.2 eq TMSCl	-78°C→RT	2 h	32	26	42
4	7.2 eq TMSOTf	-78°C→RT	2 h	26	32	42

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Normierung der CH₃-Signale (C1).

Auch die Verwendung von 4.5 eq TMSCl lieferte einen unverändert hohen Anteil des Ketons **107** (Eintrag 2). Ebenso führte der Einsatz eines hohen Überschusses TMSCl (Eintrag 3) bzw. die Verwendung des wesentlich reaktiveren Silylierungsreagenzes TMSOTf (Eintrag 4) unter langsamem Aufwärmen der Reaktion auf RT über ca. 30 min zur unverminderten Bildung von **107**. Zum besseren Verständnis der einzelnen Reaktionsschritte bei der Bildung von **4** wurde unmittelbar nach der 1,4-Addition die Lösung des erhaltenen Zirconenolats **108** in THF per No-D-NMR-Spektroskopie^[86] analysiert (Schema 47).



Schema 47: No-D-NMR-spektroskopische Analyse des Zirconenolats **108** in THF.

Die Bildung des Ketons **107** wurde auf dieser Stufe noch nicht beobachtet. Die (*E/Z*)-Isomere von **108** wurden per NOESY zugeordnet und ein Verhältnis von 26:74 ermittelt. Überraschenderweise erwies sich das (*Z*)-Isomer als das Hauptisomer. Da in den vorhergehenden Versuchen ein ähnlich großer Anteil des (*E*)-Isomers erhalten worden war, deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass beim Auftreten von Hydrolyse quasi ausschließlich das

(*Z*)-Isomer betroffen ist. Die erneute Vermessung derselben Probe nach 16 h zeigte eine im Rahmen der Messgenauigkeit unveränderte Zusammensetzung des Gemischs. Die Bildung des Ketons **107** wurde weiterhin nicht beobachtet.

Als mögliche Ursache für die Bildung des Ketons **107** kam damit die unvollständige Transmetallierung des (*Z*)-Enolats von Zirkonium auf Lithium infrage. Ein Grund hierfür könnte sein, dass das Molekül in Lösung bevorzugt in einer Konformation vorliegt, in der die Umgebung des Enolat-Sauerstoffatoms durch die benachbarten Reste (zweimal Cp auf der einen Seite bzw. Hexenyl und *i*Pr auf der anderen Seite) so stark sterisch abgeschirmt ist, dass der Angriff des Lithiumorganyls erschwert ist. In (*E*)-**108** hingegen könnten sämtliche Substituenten den größtmöglichen Abstand voneinander einnehmen und das Grundgerüst des Isomers aufgrund der 1,3-Allylspannung eine eher planare Konformation bevorzugen,^[87] so dass der Angriff von MeLi leicht erfolgen kann (Abbildung 5).

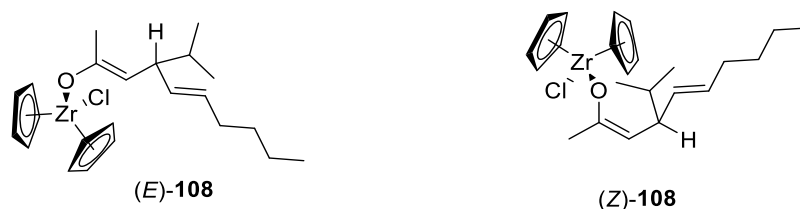
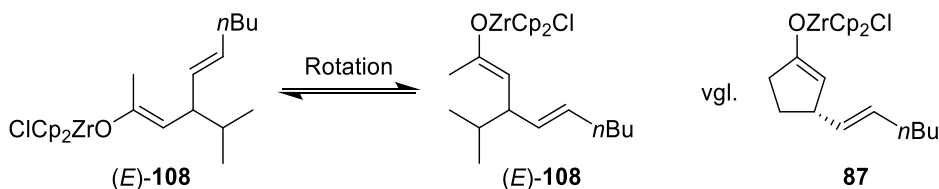


Abbildung 5: Denkbare Konformationen für (*E*)-**108** (planaroid) und (*Z*)-**108** (sphäroid) in Lösung.

Die Geometrie von (*E*)-**108** sollte in der entsprechenden Konformation auch mit jener der cyclischen Zirconenolate vergleichbar sein (Schema 48). In Letzteren ist die Enolat-Doppelbindung ebenfalls formal (*E*)-konfiguriert. Durch eine wenig kompakte Konformation sowie die identische Konfiguration der Doppelbindung wie in cyclischen Zirconenolaten ließe sich erklären, warum die Lithiierung und Silylierung von (*E*)-**108** bzw. **87** bereits mit 2.6 eq MeLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ quantitativ erfolgt, während (*Z*)-**108** unter diesen Bedingungen nur unvollständig lithiiert wird.



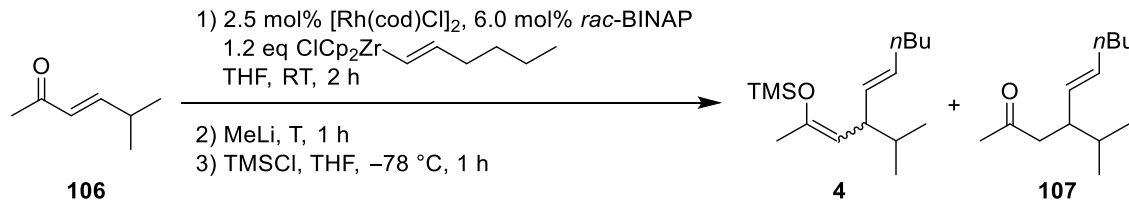
Schema 48: Vergleich der Geometrie der Zirconenolate (*E*)-**108** und **87**.

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist das von Westmeier untersuchte Gleichgewicht, in dem Zirconenolate vorliegen.^[78] So kann das Enolat **87** im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Bis-Enolat und Cp_2ZrCl_2 vorliegen. Dies wurde in THF-d_8 als Lösungsmittel ebenfalls per $^1\text{H-NMR}$ beobachtet. Im Rahmen der eigenen Arbeit wurden im entsprechenden

Verschiebungsbereich lediglich die beiden Signale des (*E*)- und (*Z*)-Isomers von **108** beobachtet, nicht jedoch weitere, die zu einem entsprechenden Zirconocenbisenolat gehören könnten.

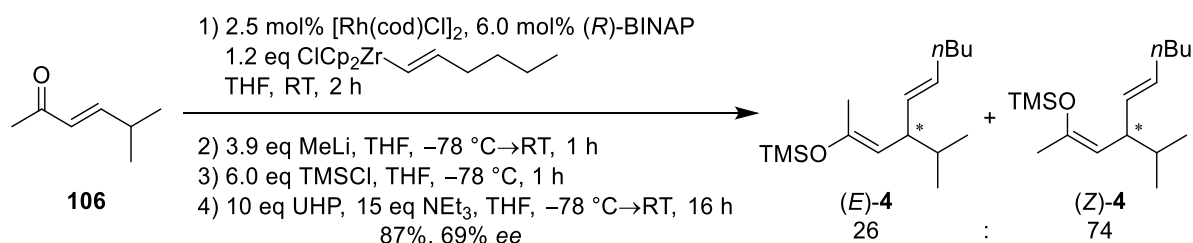
Zur Optimierung der Lithiierungsbedingungen (Tabelle 4) wurde zunächst versucht, durch Zusatz von 7.8 eq HMPA (Eintrag 1) die MeLi-Aggregate aufzubrechen, um durch die höhere Beweglichkeit des Metallorganyls den Angriff an das Zirconocen zu erleichtern. Dies führte allerdings zu einem höheren Keton-Anteil im Rohprodukt. Durch Zugabe eines Überschusses von MeLi (Eintrag 2) bzw. von TMSCl in der anschließenden Silylierung konnte der Anteil des Ketons **107** im Rohprodukt entscheidend verringert werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit der Lithiierung auf 3 h lieferte ein identisches Ergebnis. Erstmals wurde ein signifikant erhöhter Anteil von (*Z*)-**4** gegenüber (*E*)-**4** beobachtet. Eine weitere Erhöhung des Überschusses von Lithiierungs- und Silylierungsreagenz (Eintrag 3) führte dagegen erneut zu einem höheren Keton-Anteil. Erst das Erwärmen der Reaktionsmischung auf RT während der Lithiierung führte zur quantitativen Transmetallierung (Eintrag 4) bei einem (*E*/*Z*)-Verhältnis von 29:71. Unter Verwendung der ursprünglichen Stöchiometrie der Reagenzien und Erwärmen auf RT konnte dagegen keine quantitative Transmetallierung erhalten werden (Eintrag 5).

Tabelle 4: Optimierung der Transmetallierungsbedingungen zur vollständigen Silylierung des bei der 1,4-Addition an das acylische Enon **106** gebildeten Enolats.

						
Transmetallierungsbedingungen				Produktverhältnis ^a		
Eintrag	MeLi	T (Lithiierung)	TMSCl	(<i>E</i>)- 4	: (<i>Z</i>)- 4	: Keton 107
1 ^b	2.6 eq	-78°C	3.6 eq	21	24	55
2 ^c	3.9 eq	-78°C	6.0 eq	31	56	13
3 ^d	5.0 eq	-78°C	7.5 eq	29	51	20
4 ^d	3.9 eq	-78°C→RT	6.0 eq	29	71	-
5 ^d	2.6 eq	-78°C→RT	3.6 eq	28	55	17
6 ^{d,e}	3.9 eq	-78°C→RT	6.0 eq	26	74	-

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Normierung der CH₃-Signale (C1). b: Vor MeLi-Zugabe 7.8 eq HMPA zugesetzt. c: Gleiches Produktverhältnis bei 3 h Lithiierungszeit. d: (*R*)-BINAP verwendet. e: Produkt **4** nach UHP-Oxidation in 87% Ausbeute erhalten.

Durch Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen, unter Verwendung von (*R*)-BINAP und nach oxidativer Aufarbeitung mit UHP konnte **4** mit einem (*E/Z*)-Verhältnis von 26:74 in einer Ausbeute von 87% erhalten werden (Eintrag 6; Schema 49). Der *ee* wurde nach erfolgter Hydrolyse zum Keton **107** gemessen und betrug 69%. Bei der Synthese von **107** ohne silylierendes Abfangen wurde laut Literatur eine vergleichbarer *ee* von 71% erzielt.^[72]

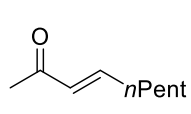
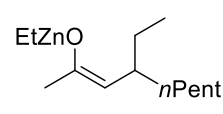
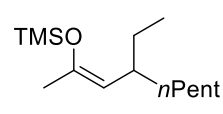
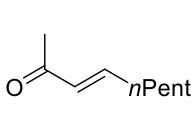
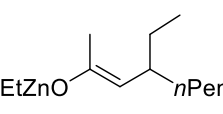
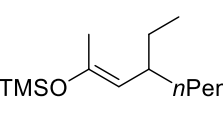


Schema 49: 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an das Enon **106** unter quantitativer Silylierung.

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration des Stereozentrums von **4** kann lediglich in Analogie zu einem Produkt von Oi, Inoue et al. erfolgen. Die Addition von Oct-(1*E*)-enylzirconocen an Benzylidenaceton unter Verwendung von (*S*)-BINAP lieferte bevorzugt das entsprechende Keton, welches durch Transformation in ein Derivat mit bekannter Konfiguration als (*R*)-Enantiomer identifiziert wurde.^[72] Unter der Annahme analoger Selektivität wird bei der Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an **106** unter Verwendung von (*R*)-BINAP bevorzugt das Enantiomer (*R*)-**4** gebildet.

Das (*E/Z*)-Verhältnis des vollständig silylierten Produkts **4** entsprach dem des Zirconenolats **108** in der No-D-Messung (vgl. Schema 47). Auch Evans et al. haben bereits gezeigt, dass die Transmetallierung eines Lithiumenolats auf Zirkonium sowie des erhaltenen Zirconenolats *via* Lithium auf Silicium unter nahezu vollständiger Retention der Doppelbindungsgeometrie stattfindet.^[77] Alexakis et al. untersuchten die Konfigurationsstabilität von Zinkenolaten, die durch Kupfer-katalysierte 1,4-Addition an acylische Enone erhalten und als Silylenolether abgefangen wurden (Tabelle 5).^[34] Die 1,4-Addition an die dort beschriebenen Enone (hier gezeigt am Beispiel von **109**) lieferte in allen beschriebenen Lösungsmitteln (Einträge 1-3) das (*E*)-Isomer als Hauptisomer. In Et₂O wurde sogar fast ausschließlich das (*E*)-Isomer erhalten (Eintrag 3).

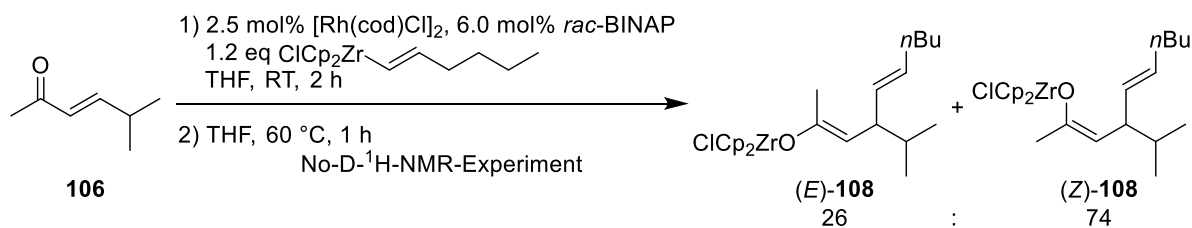
Tabelle 5: Untersuchung zur Konfigurationsstabilität von Zinkenolaten bei der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an acyclische Enone mit anschließender Silylierung nach Alexakis et al.^[34]

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p><i>s-cis</i>-109</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>(<i>Z</i>)-110</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>(<i>Z</i>)-111</p>  </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>1) 1 mol% $Cu(OTf)_2$ 2 mol% L1 1.5 eq Et_2Zn -30 °C, 3 h</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>2) 2 h, RT 3) 1.65 eq TMSOTf 5 mol% Et_2Zn -20 °C, 2 h</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p><i>s-trans</i>-109</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>(<i>E</i>)-110</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>(<i>E</i>)-111</p>  </div> </div>				
Eintrag	Lösungsmittel	(<i>E/Z</i>)-Verhältnis 111	Ausbeute	<i>ee</i> ^a
1	CH_2Cl_2	84:16	72%	69%
2	Toluol	92:8	86%	62%
3	Et_2O	94:6	93%	63%

a: Bestimmt per GC nach Hydrolyse zum entsprechenden Keton.

Zur Überprüfung der Konformationsstabilität des Zinkenolats **110** in verschiedenen Lösungsmitteln wurde von Alexakis et al. nach erfolgter 1,4-Addition das Lösungsmittel (CH_2Cl_2 bzw. Et_2O) entfernt, gegen Toluol ausgetauscht und die erhaltene Lösung 2 h bei RT gerührt. Nach erfolgter Silylierung wurde die Silylenolether **111** im jeweils gleichen Verhältnis wie in Eintrag 1 bzw. 3 erhalten. Die Konfiguration der Zinkenolate ergab sich damit notwendigerweise aus der Reaktivkonformation des Enons. So entstand aus dem *s-cis*-Konformer des Enons **109** das Enolat (*Z*)-**110** und nach Transmetallierung der Silylenolether (*Z*)-**111**. Aus der Konfiguration der entstandenen Silylenolether konnte folglich auch unmittelbar auf die zugrundeliegende Reaktivkonformation des Enons geschlossen werden. Das Reaktionssystem Kupfer/Phosphoramiditligand, Et_2Zn bei -30 °C von Alexakis et al. greift das Enon **109** offenbar bevorzugt in der *s-trans*-Konformation an.

In der eigenen Arbeit wurde dagegen für das Reaktionssystem Rhodium/BINAP, Alkenylzirconocen bei RT eine inverse Selektivität (vgl. Schema 47 bzw. Schema 49) beobachtet. Über den Nachweis der Konfigurationsstabilität des Zirconenolats bei RT hinaus wurde versucht, eine Äquilibration von **108** bei erhöhter Temperatur zu erreichen. Dazu wurde die Reaktionsmischung nach erfolgter 1,4-Addition 1 h bei 60 °C weitergerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde ein Aliquot der Lösung No-D-NMR-spektroskopisch vermessen (Schema 50).

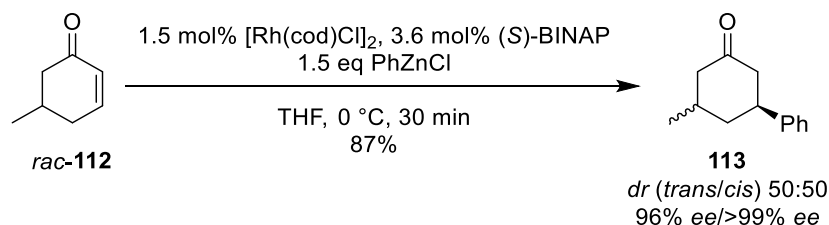


Schema 50: Versuch der Äquilibrierung des Zirconenolats **108** und anschließende Vermessung per No-D-NMR-Spektroskopie.

Das beobachtete (*E/Z*)-Verhältnis zeigte jedoch keine Abweichung von dem der vorherigen Experimente. Da eine Änderung des (*E/Z*)-Verhältnisses bei nachträglicher Änderung des Lösungsmittels aufgrund der Ergebnisse von Alexakis unwahrscheinlich schien, wurde auf dieses und weitere Experimente im Rahmen der eigenen Arbeit verzichtet.

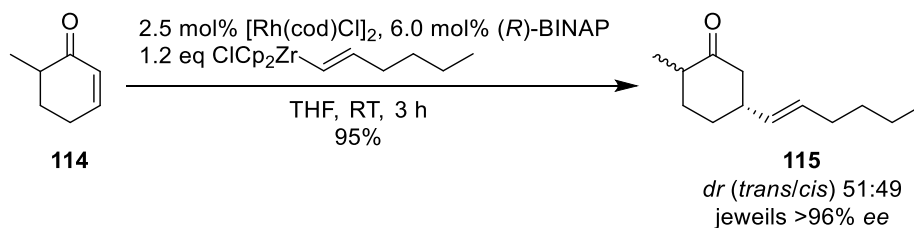
In Summe wurde ein bevorzugter Angriff des Enons in *s-cis*-Konformation durch das eigene Reaktionssystem beobachtet.

Das Katalysatorsystem Rhodium/BINAP zeichnete sich in diversen Literaturbeispielen durch seine hohe Katalysatorkontrolle aus. So gelang Kolb die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von PhZnCl an *rac*-5-Methylcyclohexenon (**112**) unter vollkommener Übersteuerung der Substratkontrolle durch das Stereozentrum in 5-Position (Schema 51).^[88] Eine vergleichbare Ausbeute und Selektivität wurde bei der Verwendung von $\text{PhB}(\text{OH})_2$ erzielt.



Schema 51: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von PhZnCl an das racemische Enon **112** nach Kolb.^[88]

De Clercq et al. führten eine Rhodium-katalysierte Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an *rac*-6-Methylcyclohexenon (**114**) durch (Schema 52).^[89] Sie beobachteten ebenfalls die Bildung beider Diastereomere im gleichen Verhältnis mit einem jeweils sehr hohen *ee*.



Schema 52: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an das Enon **114** nach De Clercq et al.^[89]

Überraschenderweise war die *cis*-selektive 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocen an (*R*)-5-Methylcyclohexenon (**112**) bislang unerforscht. Auf eine Silylierung wurde hierbei verzichtet (Tabelle 6). Beim Einsatz von *rac*-BINAP wurde beobachtet, dass das *trans*-Diastereomer mit etwa doppelt so hoher Reaktionsgeschwindigkeit wie das *cis*-Diastereomer gebildet wird (Eintrag 1).

Tabelle 6: Untersuchung der diastereoselektiven 1,4-Addition an (*R*)-5-Methylcyclohexenon (**112**).

Eintrag	BINAP	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>)	Ausbeute ^a
1	<i>rac</i>	70:30	89%
2	(<i>S</i>)	10:90	68% ^b
3	(<i>R</i>)	>99:1	90%

a: Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. b: 85% Gesamtausbeute des Diastereomergemischs.

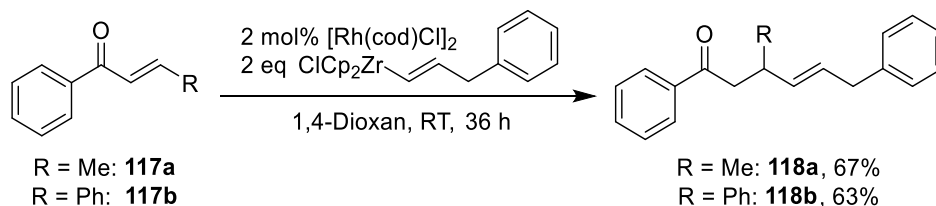
Im *mismatched*-Fall (Eintrag 2) wurde die Substratkontrolle zum größten Teil vom Katalysatorsystem übersteuert, der *dr* betrug 10:90. Das Hauptdiastereomer *cis*-**116** konnte per Säulenchromatographie teilweise abgetrennt und in einer Ausbeute von 68% isoliert werden. Solche 3,5-*cis*-substituierten Cyclohexanonsysteme sind auf anderem Weg nur schwer zugänglich. Im *matched*-Fall (Eintrag 3) wurde das Minderdiastereomer im ¹H-NMR-Spektrum nicht beobachtet. Erst per ¹³C-NMR-Spektrum, welches mit 65536 Scans aufgenommen wurde, konnte der *dr* auf ca. 125:1 bestimmt werden. Dieses Verhältnis ist nur ein Näherungswert, da die Relaxationszeiten der Atomkerne von Diastereomeren unterschiedlich sein können, sodass die resultierenden Signalintensitäten nicht vollständig vergleichbar sind.

In Summe sind durch die vorgestellte Methode beide Diastereomere von **116** in jeweils guter Ausbeute zugänglich.

I.3 1,4-Addition weiterer Alkenylzirconocene an cyclische Enone

Ogleich bei der Hydrozirconierung von Alkinen zahlreiche funktionelle Gruppen toleriert werden, beschränken sich die bisher per Rhodium-Katalyse übertragenen Alkenylzirconocene größtenteils auf die Hydrozirconierungsprodukte unsubstituierter, unverzweigter terminaler Alkine. In der eigenen Masterarbeit wurde bereits versucht, 3-Hexin zur Einführung eines disubstituierten Alkenylrests zu verwenden, wobei in der 1,4-Addition keine Produktbildung beobachtet wurde.^[82] Im Rahmen der Startmaterialsynthese wurde von Bower et al. das aus

3-Phenylbut-1-in erhaltene Alkenylzirconocen erfolgreich in einer 1,4-Addition an zwei verschiedene acyclische Enone eingesetzt (Schema 53).^[90]



Schema 53: Racemische 1,4-Addition eines aromatisch substituierten Alkenylrests nach Bower et al.^[90]

Die 1,4-Addition erfolgte in diesem Beispiel ebenfalls Rhodium-katalysiert, allerdings ohne die Verwendung eines chiralen Phosphin-Liganden. Stattdessen wurde der Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ verwendet, welcher aufgrund seiner Dienliganden möglicherweise eine erhöhte Reaktivität aufweist.^[70-71]

Die Ergebnisse von Oi, Inoue et al. bei Verwendung von Phenylacetylen und *tert*-Butylacetylen (vgl. Bildung des Ketons **79**, Schema 34) deuten durch die erzielten moderaten Ausbeuten und teilweise niedrigen Enantiomerenüberschüsse darauf hin, dass sich ein quartärer Kohlenstoff in Propargylposition problematisch auf den Reaktionsablauf der 1,4-Addition auswirken kann.^[72] Um dies zu verhindern, muss im zu hydrozirconierenden Alkin ein aus mehreren CH₂-Gruppen bestehender Spacer zwischen C,C-Dreifachbindung und der Verzweigung bzw. der funktionellen Gruppe vorhanden sein. Diese Bedingung erfüllt beispielsweise das von Nicolaou et al. in der bereits gezeigten Dreikomponentenreaktion verwendete TBDMS-geschützte Hex-1-in-6-ol (Schema 36). Das hieraus gebildete Alkenylzirconocen **84** wurde auch in der eigenen Arbeit verwendet (Tabelle 7, Eintrag 1).

Tabelle 7: Variation des Alkenylnucleophils bei der 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**) mit anschließender Silylierung.

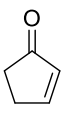
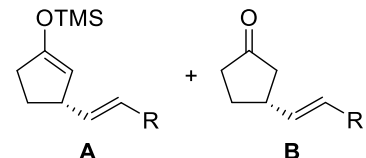
Eintrag	BINAP	R	Silylenoether A	Ausbeute	<i>ee</i> ^a
1	(<i>R</i>)	(CH ₂) ₄ OTBDMS	119	91%	96%
2	(<i>S</i>)	Cy	<i>ent</i> - 120	94%	96%
3	(<i>R</i>)	(CH ₂) ₂ Ph	121	85%	97%

a: Bestimmt per GC nach Hydrolyse zum entsprechenden Keton.

Die 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**) erfolgte mit sehr guten 96% *ee* und der Silylenoether **119** wurde in sehr guter Ausbeute erhalten. Weiterhin wurde durch die

Übertragung eines Cyclohexylrests (Eintrag 2) bei der Bildung von **120** gezeigt, dass Alkine mit tertiärem propargylischem Kohlenstoffatom durchaus mit der vorgestellten Methode kompatibel sind. Auch die Übertragung eines Alkenylnucleophils, welches ein aromatisches Strukturmotiv enthält, ist nicht generell ausgeschlossen. Wie auch beim Einsatz des silylierten Alkinols **84**, konnte mithilfe eines ausreichend großen Spacers zwischen Alkin und der weiteren Gruppe die Tolerierung eines Phenylrests erreicht werden. Dazu wurde das aus 4-Phenylbut-1-in erhaltene Alkenylzirconocen eingesetzt (Eintrag 3). Die Bildung des Silylenolethers **121** erfolgte mit hervorragender Enantioselektivität und in hoher Ausbeute. Die in Tabelle 7 verwendeten Alkenylnucleophile sollten auch an Cyclopentenon (**95**) 1,4-addiert werden. Die 1,4-Addition war in allen Beispielen innerhalb von 16 h vollständig. Nach Transmetallierung auf Silicium via Lithium und oxidativer Aufarbeitung mit UHP wurde jedoch nur etwa jeweils die Hälfte des erhaltenen Rohprodukts als Silylenolether identifiziert, während die andere Hälfte als Keton vorlag (Tabelle 8).

Tabelle 8: Variation des Alkenylnucleophils bei der 1,4-Addition an Cyclopentenon (**95**) und Versuch der Silylierung.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>95</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>1) 2.5 mol% [Rh(cod)Cl]₂, 6.0 mol% (<i>R</i>)-SEGPPOS 1.2 eq ClCp₂Zr-CH=CH-R THF, RT, 16 h</p> <hr style="width: 100%;"/> <p>2) 2.6 eq MeLi, THF, T, t 3) 3.6 eq TMSCl, THF, -78 °C, 1 h 4) 10 eq UHP, 15 eq NEt₃, THF, -78 °C → RT, 24 h</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>A + B</p> </div> </div>						
Eintrag	R	Silylenolether A	Keton B	Verh. A/B ^a	Ausbeute ^b	ee ^c
1	(CH ₂) ₄ OTBDMS	122	123	50:50	46%	95%
2	Cy	124	125	50:50	38%	93%
3	(CH ₂) ₂ Ph	126	127	52:48	50%	94%

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. b: Ausbeute des entsprechenden Silylenolethers **A**, berechnet aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. c: Bestimmt per GC.

Ein erfolgreiches Gegenbeispiel ist die von Westmeier durchgeführte 1,4-Addition eines acetalgeschützten Hydroxybutenylrests (Tabelle 9).^[78] Hier wurde die Silylierung der jeweiligen Zirconenolate sowohl an Cyclopentenon (Eintrag 1) als auch an Cyclohexenon (Eintrag 2) ohne auftretende Hydrolyse vollzogen.

Tabelle 9: 1,4-Addition eines MOM-geschützten Hydroxybutenylrests an Cycloalkanone nach Westmeier.^[78]

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> <p>1) 2.5 mol% [Rh(cod)Cl]₂, 6.0 mol% (<i>R</i>)-Ligand 1.2 eq ClCp₂Zr-CH=CH-CH₂-CH₂-OMOM THF, RT, 1 h</p> <p>2) 2.6 eq MeLi, THF, -78 °C, 1 h 3) 3.6 eq TMSCl, THF, -78 °C, 1 h 4) 10 eq UHP, 12 eq NEt₃, THF, -78 °C→RT, 16 h</p> </div> </div>						
Eintrag	Ligand	n	Edukt	Produkt	Ausbeute	ee ^a
1	SEGPPOS	1	95	128	75%	95%
2	BINAP	2	41	129	81	96%

a: Bestimmt per GC nach Hydrolyse zum entsprechenden Keton.

Die unvollständige Silylierung der in Tabelle 8 gezeigten Verbindungen erwies sich als reproduzierbar und konnte weder auf die Qualität der Reagenzien noch auf Fehler in der Durchführung des Experiments zurückgeführt werden. Daher kann hier von einer unvollständigen Transmetallierung, ähnlich wie beim acyclischen Substrat **106** beobachtet, ausgegangen werden. Die Geometrie des Fünfrings könnte, ähnlich wie bei **106** postuliert, einen Einfluss auf die Transmetallierung haben. Durch ungünstige räumliche Anordnung des Alkenylrests könnte es auch hier zu einer sterischen Abschirmung des Enolatsauerstoffatoms kommen, so dass eine Transmetallierung des Zirconenolats auf Lithium erschwert wird. In Anlehnung an die Reaktionsbedingungen zur Bildung von **4** wurden die Transmetallierungsbedingungen des Cyclohexylethenyl-1,4-Additionsprodukts untersucht (Tabelle 10, Standardbedingungen: Eintrag 1).

Tabelle 10: Versuch der Optimierung der Transmetallierungsbedingungen bei der 1,4-Addition an Cyclopentenon (**95**).

95

1) 2.5 mol% [Rh(cod)Cl]₂, 6.0 mol% (*R*)-SEGPPOS
1.2 eq ClCp₂Zr-CH=CH-Cy
THF, RT, 16 h

2) MeLi, THF, T, 1 h
3) TMSCl, THF, -78 °C, 1 h
4) 10 eq UHP, 15 eq NEt₃, THF, -78 °C→RT, 24 h

124 **125**

Eintrag	MeLi	T (Lithiierung)	TMSCl	Verhältnis 124/125 ^a	Ausbeute ^b
1	2.6	-78°C	3.6	50:50	38%
2	2.6	-78°C→RT	3.6	17:83	15%
3	3.9	-78°C→RT	6.0	76:24	73%
4	5.0	-78°C	7.5	79:21	70%
5	5.2	-78°C→RT	7.5	83:17	63%
6 ^c	5.2	-78°C→RT	7.5	70:30	57%

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. b: Ausbeute des Silylenolethers **124**, berechnet aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. c: Lithiierungsdauer 3 h.

Wurde bei der Transmetallierung des Zirconenolats auf Lithium nach der Zugabe von MeLi bei -78°C die Reaktionsmischung auf RT erwärmt (Eintrag 2), betrug der Anteil des silylierten Produkts nur $<20\%$. Bei der Verwendung von 3.9 eq MeLi (Eintrag 3) und Erwärmen des Reaktionsgemischs auf RT, wurden bereits 76% des Rohprodukts als Silylenolether erhalten. Ein noch größerer Überschuss MeLi brachte eine weitere Verbesserung des Silylierungsgrades (Einträge 4 und 5), so dass im besten Fall 83% des Materials als Silylenolether vorlagen. Eine Verlängerung der Lithiierungsdauer auf 3 h bei $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (Eintrag 6) wirkte sich wiederum negativ aus, da das Lithiumenolat vermutlich nicht dauerhaft bei RT stabil ist.

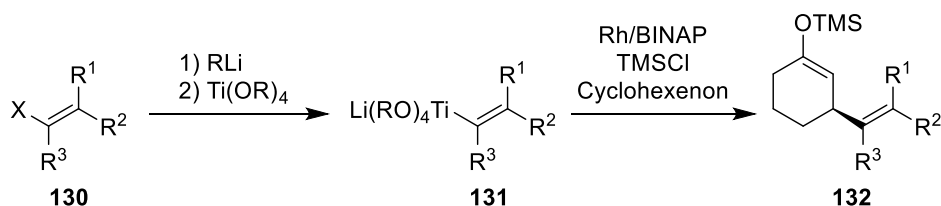
Die Ergebnisse in Tabelle 10 deuten darauf hin, dass die unvollständige Silylierung des Cyclohexylethenyl-1,4-Addukts zumindest teilweise auf eine unvollständige Lithiierung des Zirconenolats zurückzuführen ist. Letztere war jedoch nicht auf einen fehlerhaften Titer des Lithiumorganyls zurückzuführen. Dass die unvollständige Lithiierung der einzige Grund für die unvollständige Silylierung des Produkts ist, erscheint aufgrund der in Tabelle 10 getesteten Bedingungen unwahrscheinlich. Das anteilige Auftreten von Hydrolyse auf der Stufe des Zirconenolats ist ebenso unwahrscheinlich, da durch die anschließende Einwirkung von MeLi ein Gemisch des gewünschten Silylenolethers und des aus dem entsprechenden Keton gebildeten 1,2-Additionsprodukts erhalten werden sollte. Gleichwohl wurde die Bildung des 1,2-Additionsprodukts in keinem der untersuchten Fälle beobachtet. Auch das Auftreten von Hydrolyse während der oxidativen und wässrigen Aufarbeitung wurde als unwahrscheinlich eingestuft. Weitere Versuche zur quantitativen Bildung der Silylenolether **122**, **124** und **126** wurden nicht unternommen.

II. Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Titan- und Magnesiumorganen an Cyclohexenon

II.1 Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenyltitanaten und -alanaten

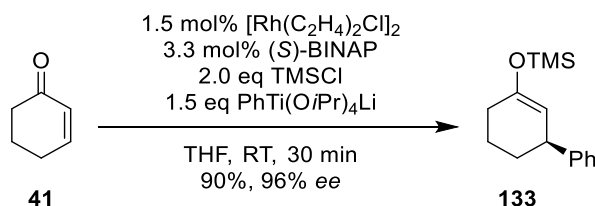
Eine Limitierung der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Methode der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen ist die zur Erzielung hoher Ausbeuten notwendige Kettenlänge des Alkenylnucleophils von mindestens sechs Kohlenstoffatomen. So wurde beim Versuch der 1,4-Addition von Vinylzirconocenchlorid an Cyclopentenon durch Westmeier das Produkt (3*R*)-Vinylcyclopentanon zwar mit 92% *ee*, bei jedoch lediglich 8% Umsatz gebildet.^[78] Die enantioselektive 1,4-Addition kürzerkettiger Alkenylnucleophile, wie Vinyl oder *iso*-Propenyl, ist in der Literatur auch unter Verwendung von Kaliumalkenyltrifluorboraten (siehe Schema 25)^[52,91] bzw. Alkenylsilanen (analog Schema 27)^[54,92] beschrieben. Das Abfangen der Intermediate als Silylenolether ist hierbei jedoch nicht möglich, da die Reaktionen jeweils in protischem Milieu stattfinden.

Weiterhin erfolgt die Hydrozirconierung *syn*-selektiv und unter Eintritt des Zirconocens am terminalen C-Atom. Daher sind mit dieser Methode keine Alkenylnucleophile mit (*Z*)-konfigurierter oder α -substituierter Doppelbindung zugänglich. Als flexiblere Vorläufer würden sich Alkenylhalogenide eignen, von denen zahlreiche Vertreter kommerziell erhältlich sind. Aus diesen könnten durch Halogen-Lithium-Austausch und Adduktbildung mit einem Titantetraalkoxid entsprechende Alkenyltitanate **131** hergestellt werden, welche wiederum in einer asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an Enone unter *in situ*-Silylierungsbedingungen eingesetzt werden könnten (Schema 54).

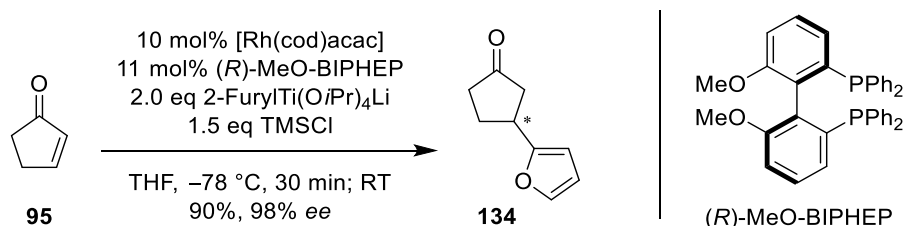


Schema 54: Herstellung von Alkenyltitanaten **131** aus Alkenylhalogeniden **130** und asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition unter *in situ*-Silylierung.

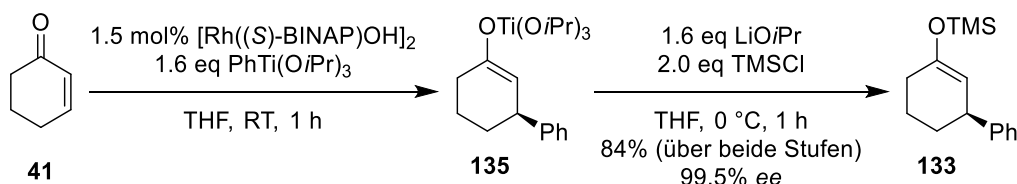
Die Synthese von Alkenyltitanaten sowie eine nachfolgende 1,4-Addition sind noch nicht literaturbekannt. Jedoch wurde eine entsprechende Variante zur 1,4-Addition von Aryltitanaten an Enone unter *in situ*-Silylierung bereits von Hayashi et al. publiziert (Schema 55).^[93]

Schema 55: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Aryltitanaten an Enone nach Hayashi et al.^[93]

In den Studien von Hayashi et al. wurde nachgewiesen, dass schon in der 1,4-Addition der Zusatz eines Silylierungsmittels zwingend notwendig ist, da die Freisetzung des Produkts aus dem Oxa- π -allylrhodiumkomplex unter Silylierung erfolgt und andernfalls kein Reaktionsfortschritt zu beobachten war. Aus den sehr hohen Enantiomerenüberschüssen und Ausbeuten kann geschlossen werden, dass die Hintergrundreaktivität der Aryltitanate in Gegenwart α,β -ungesättigter Ketone gering ist. Auch Martin et al. verweisen bei der Beschreibung ihrer Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Heteroaryltitanaten an cyclische Enonderivate (Schema 56) auf die im Vergleich zu Heteroarylzinkchloriden geringe Hintergrundreaktivität bei 23 °C.^[94] Die unter den Reaktionsbedingungen gebildeten Trimethylsilylenolether wurden durch anschließende saure wässrige Aufarbeitung gespalten.

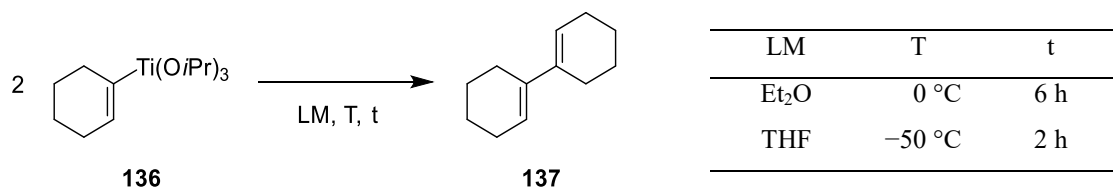
Schema 56: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Heteroaryltitanaten an Enone nach Martin et al.^[94]

Die Synthese des Silylenolethers **133** wurde von Hayashi et al. ebenfalls unter Einsatz von $\text{PhTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ durchgeführt. In dieser Variante der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition wird zunächst das Titanenolat **135** generiert, welches anschließend durch Titanatbildung mit $\text{LiO}i\text{Pr}$ und Silylierung mit TMSCl zum Silylenolether **133** reagiert (Schema 57).^[79]

Schema 57: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von $\text{PhTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ an Enone mit abschließender Silylierung nach Hayashi et al.^[79]

Von Alkenyltitantri-*iso*-propoxiden ist dagegen bekannt, dass bei Temperaturen oberhalb von -60 °C eine oxidative Dimerisierung der Alkenylgruppe unter Reduktion des Titans

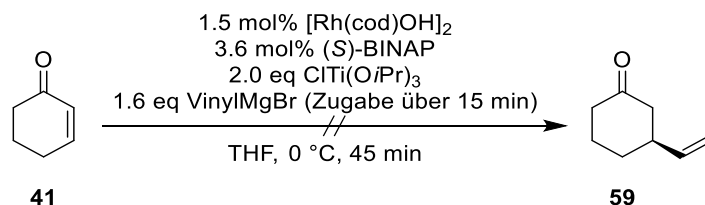
stattfindet (Schema 58).^[95] Diese Reaktion läuft in THF schneller und schon bei niedrigeren Temperaturen ab als in Et_2O .^[96]



Schema 58: Oxidative Dimerisierung von Alkenylgruppen in Alkenyltitantri-*iso*-propoxiden.^[95-96]

Dennoch sind Alkenyltitantri-*iso*-propoxide bei -78 °C reaktiv genug, um mit moderaten bis guten Ausbeuten eine 1,2-Addition an Aldehyde einzugehen.^[96-97] Eine wesentlich erhöhte Stabilität weisen hingegen Vinyltitanverbindungen mit Aminoliganden auf. So liegt die Zersetzungstemperatur von *iso*-Propenyltitantris(diethylamid), welches von Bürger et al. synthetisiert und isoliert wurde, bei 112 °C.^[98] Analoge Organotitanate des Typs $RTi(NMe_2)_4M$ sind jedoch nicht literaturbekannt.

In der eigenen Arbeit sollte auf Basis dieser Kenntnisse eine Rhodium-katalysierte 1,4-Addition mit $VinylTi(OiPr)_3$ durchgeführt werden, welche schneller erfolgt als die thermische Zersetzung des Reagenzes. Dazu sollte $VinylTi(OiPr)_3$ *in situ* durch Zutropfen von $VinylMgBr$ über 15 min zu einem Reaktionsgemisch, bestehend aus $ClTi(OiPr)_3$, Rhodium/BINAP und Cyclohexenon (**41**), gebildet werden (Schema 59):



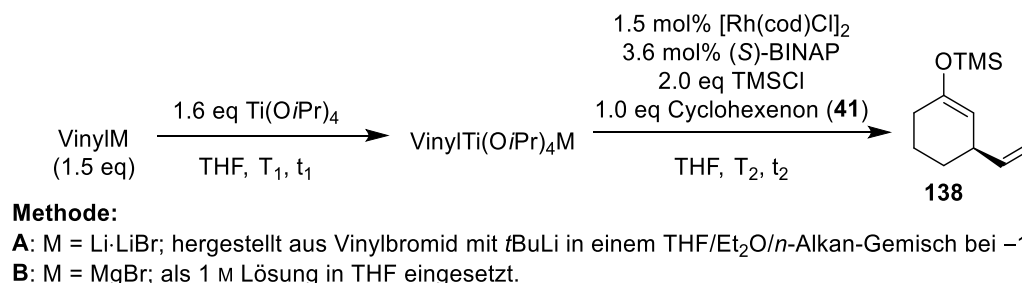
Schema 59: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von *in situ* gebildetem $VinylTi(OiPr)_3$ an Cyclohexenon (**41**).

Nach vollständiger Zugabe von $VinylMgBr$ betrug der Umsatz bereits 94% und war innerhalb weiterer 30 min vollständig, wobei jedoch vollständige Zersetzung des Startmaterials eintrat. Aufgrund der thermischen Instabilität von Alkenyltitantri-*iso*-propoxiden, und weil die Ergebnisse von Hayashi et al. zeigten, dass die Aryltitanate bei gleicher Katalysatorbeladung in der silylierenden 1,4-Addition an Cyclohexenon vermutlich reaktiver sind als die entsprechenden Aryltitantri-*iso*-propoxide (Reaktionszeit 30 min vs. 1 h),^[79,93] sollte versucht werden, entsprechende Alkenyltitanate für die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition an Cyclohexenon einzusetzen. Deren Synthese ist, im Gegensatz zu Titanaten des Typs

RTi(OiPr)₄M, für R = Alkyl,^[99] Perfluoralkyl,^[100] Allyl,^[101] und Allenyl^[102] sowie M = Li, teilweise auch MgX, bisher nicht literaturbekannt.

In der eigenen Arbeit wurde als Startpunkt für tiefergehende Untersuchungen die 1,4-Addition von VinylTi(OiPr)₄Li an Cyclohexenon (**41**) in Anlehnung an die Bedingungen von Hayashi et al. durchgeführt (Tabelle 11). Dazu wurde zunächst Vinylolithium durch Brom-Lithium-Austausch mit *t*BuLi aus Vinylbromid generiert (Methode A) und mit Ti(OiPr)₄ umgesetzt. Eine spektroskopische Untersuchung des Titanat-Reaktionsgemischs wurde nicht durchgeführt, da die genaue Struktur der Organotitanate bislang unbekannt und möglicherweise nicht auf eine diskrete Spezies zurückzuführen ist.^[103] Stattdessen wurde die Titanatbildung anhand der nachfolgenden, bei RT durchgeführten, silylierenden 1,4-Addition an Cyclohexenon überprüft. Innerhalb von 30 min war der Umsatz der 1,4-Addition jedoch unvollständig und es wurde anteilige Zersetzung des Startmaterials beobachtet (Eintrag 1). Gleichzeitig wurden jedoch geringe Mengen des Silylenolethers **138** mit 94% *ee* gebildet. Die Verdoppelung der Menge des Titanats (Eintrag 2) führte zu einem höheren Umsatz, der allerdings nicht zur Produktbildung führte. Bereits bei Durchführung des Brom-Lithium-Austauschs und der Titanatbildung bei geringfügig höherer Temperatur (Eintrag 3) wurde fast keine Produktbildung mehr beobachtet.

Tabelle 11: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Vinyltitanaten an Cyclohexenon (**41**).



Eintrag	Methode	T ₁ , t ₁	Titanatbildung	T ₂ , t ₂	1,4-Addition	Umsatz ^a	Ergebnis
1	A	–120 °C→RT, 1 h		RT, 30 min		niedrig	wenig Produkt (94% <i>ee</i>), Zers.
2 ^b	A	–120 °C→RT, 1 h		RT, 30 min		hoch	wenig Produkt, Zersetzung
3 ^c	A ^d	–110 °C→RT, 1 h		RT, 30 min		niedrig	Spuren d. Prod. (94% <i>ee</i>), Zers.
4	B	–78 °C, 30 min; RT		RT, 30 min		quant.	Spuren des Produkts, Zersetzung
5	B	–78 °C, 30 min		–70 °C, 20 h		41% ^e	wenig Produkt, Zersetzung

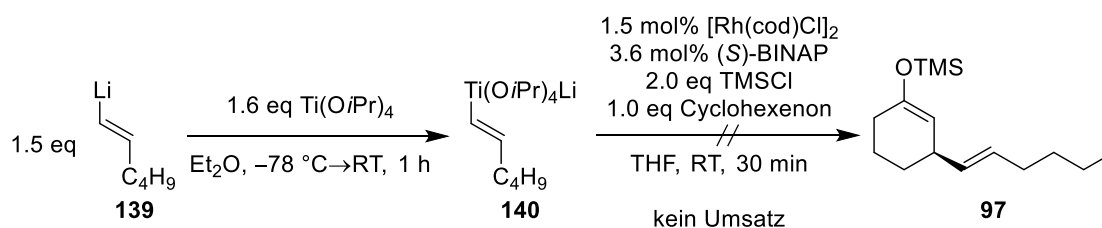
a: Abgeschätzt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. b: 3.0 eq des Titanats eingesetzt. c: (*R*)-BINAP eingesetzt. d: Brom-Lithium-Austausch bei –110 °C durchgeführt. e: Bestimmt per GC.

Ein Kontrollexperiment ergab, dass die Erzeugung von Vinylolithium mittels Brom-Lithium-Austausch in einem THF/Et₂O/*n*-Alkan-Gemisch unter den verwendeten Literaturbedingungen^[104] nicht chemoselektiv verlief, sondern auch das entsprechende Lithiumacetylid

gebildet wurde. Neuere Literaturvorschriften zur Synthese von Vinylolithium sehen eine Durchführung des Brom-Lithium-Austauschs in Et_2O vor.^[105] Da dies mit der vorhandenen Lösung von Vinylbromid in THF nicht möglich war, wurde das Titanat alternativ aus $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ und dem Grignard-Reagenz VinylMgBr gebildet (Methode B). Die 1,4-Addition an Cyclohexenon bei RT zeigte zwar innerhalb von 30 min vollständigen Umsatz, jedoch wurde ausschließlich Zersetzung beobachtet (Eintrag 4). Wurde die $\text{VinylTi}(\text{O}i\text{Pr})_4\text{MgBr}$ -Lösung nicht auf RT erwärmt, sondern bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ der 1,4-Addition zugeführt (Eintrag 5), wurde innerhalb von 30 min ein Umsatz von 8% per GC detektiert, der sich innerhalb von 20 h auf 41% erhöhte, jedoch hauptsächlich auf Zersetzung des Startmaterials zurückzuführen war.

Die Tatsache, dass keine Bildung des entsprechenden 1,2-Additionsprodukts, ausgelöst durch frei in Lösung vorliegendes Vinylolithium bzw. Vinylmagnesiumbromid, beobachtet wurde, ist ein Hinweis darauf, dass die Titanatbildung quantitativ stattgefunden hat. Die Bildung des Silylenolethers mit 94% *ee* zeigt weiterhin, dass die asymmetrische 1,4-Addition von Alkenylnucleophilen mittels Titanaten prinzipiell möglich ist. Jedoch könnte die Instabilität der Alkenyltitanate der Grund dafür sein, dass der Silylenolether **138** nur in Spuren gebildet wurde. In Bezug auf die potenzielle thermische Instabilität von Alkenyltitanaten fällt auf, dass in Tabelle 11, Eintrag 5 auch das durchgängig bei Temperaturen unterhalb von $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gehandhabte Titanat überwiegend zur Zersetzung des Startmaterials führte.

Da bei der Addition des Vinylnucleophils neben einer Vielzahl nicht charakterisierbarer Zersetzungsprodukte keine Hinweise auf Reaktionsprodukte des Vinylrests vorlagen, wurde, zur Übertragung eines weniger flüchtigen Rests, Hex-(1*E*)-enyllithium (**139**) aus Hex-(1*E*)-enyljodid hergestellt. Nach der Bildung des entsprechenden Titanats **140** wurde die 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**) durchgeführt (Schema 60).



Schema 60: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition des Hexenyltitanats **140** an Cyclohexenon (**41**).

Dies führte jedoch ausschließlich zur Bildung einer stöchiometrischen Menge 5,7-Dodecadien. Dieses kann durch oxidative Dimerisierung der Hexenylgruppen unter Reduktion des Titans gebildet worden sein, wie es in der Literatur gleichermaßen für Alkenyltitantri-*iso*-propoxide bei Temperaturen oberhalb von $-60\text{ }^\circ\text{C}$ beschrieben wurde (Schema 58).^[95]

Mit dem hier diskutierten Ergebnis wurde die Vermutung untermauert, dass die Titanatbildung, aufgrund der Abwesenheit eines Hexenyl-1,2-Additionsprodukts, vollständig war. Dennoch wurde weder eine 1,4-Addition noch die Zersetzung des Startmaterials festgestellt, was für eine schon im Voraus erfolgte Zersetzung des Titanats, möglicherweise aufgrund ausgeprägter thermischer Labilität, spricht. Obwohl der Brom-Lithium-Austausch und die Titanatbildung, im Hinblick auf die in der Literatur beschriebene erhöhte thermische Stabilität von Alkenyltitantri-*iso*-propoxiden in diesem Lösungsmittel, in Et₂O durchgeführt wurden, (vgl. Schema 58),^[96] erwies sich die Stabilität des Alkenyltitanats **140** in Et₂O als deutlich geringer. Während die Bildung der Aryltitanate von Hayashi et al. bei RT durchgeführt wurde, erfolgte die Bildung von Heteroarylitanaten^[94] laut Literatur bereits bei –78 °C. Daher wurde in der eigenen Arbeit das Erwärmen der Alkenyltitanate auf RT während ihrer Bildung in den folgenden Versuchen vermieden. Rhodium/BINAP-katalysierte 1,4-Additionen werden jedoch normalerweise bei Temperaturen über 0 °C durchgeführt, da die Reaktivität des Katalysatorsystems andernfalls sehr gering ist.^[106] Die 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**), hier am Beispiel des *iso*-Propenyltitanats (Tabelle 12), wurde zunächst bei –50 °C, anschließend bei –30 °C durchgeführt, und schließlich auf RT erwärmt (Eintrag 1). Auch nach 24 h bei RT wurde jedoch kein vollständiger Umsatz festgestellt. Neben der Bildung des Silylenolethers **141** wurde Zersetzung des Startmaterials beobachtet. Aufgrund des geringen Produktanteils wurde keine Isolierung des Silylenolethers durchgeführt.^[107]

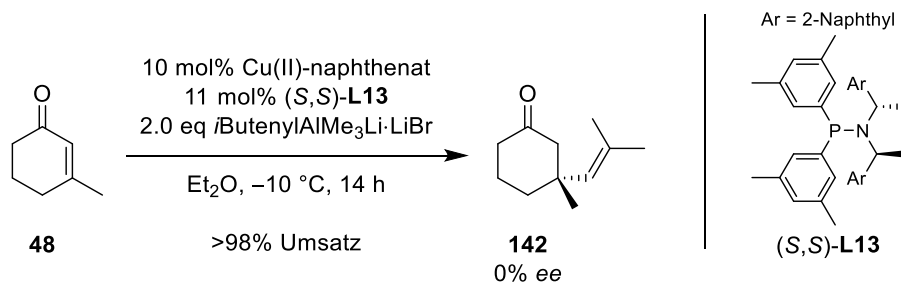
Tabelle 12: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von *iso*-Propenyltitanaten an Cyclohexenon.

$i\text{PropenylLi} \cdot \text{LiBr} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}, T_1, t_1]{1.6 \text{ eq Ti(O}i\text{Pr)}_4} i\text{PropenylTi(O}i\text{Pr)}_4\text{Li} \cdot \text{LiBr} \xrightarrow[\text{THF}, T_2, t_2]{\begin{matrix} 1.5 \text{ mol\% [Rh(cod)Cl]}_2 \\ 3.6 \text{ mol\% (S)-BINAP} \\ 2.0 \text{ eq TMSCl} \\ 1.0 \text{ eq Cyclohexenon} \end{matrix}} \text{Cyclohexenon-OTMS-Addition} \rightarrow \text{141}$				
Eintrag	T ₁ , t ₁ Titanatbildung	T ₂ , t ₂ 1,4-Addition	Umsatz ^a	Ergebnis
1	–78 °C, 2 h; –50 °C	–50 °C, 1 h; –30 °C, 1 h; RT 22 h	95%	wenig Prod., Zersetzung
2 ^b	–78 °C, 90 min; –55 °C	0 °C, 16 h	73%	kein Prod., Zersetzung

a: Bestimmt per GC. b: 2.0 eq Ti(O*i*Pr)₄ eingesetzt.

Auch die Bildung des *iso*-Propenyltitanats bei tiefer Temperatur und anschließende Umsetzung in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition bei 0 °C (Eintrag 2) führte innerhalb von 16 h zur Zersetzung des Startmaterials, wobei keine Produktbildung beobachtet wurde. Damit wurde gezeigt, dass das *iso*-Propenyltitanat zu thermolabil für eine sinnvolle Umsetzung mit dem Katalysatorsystem Rhodium/BINAP ist.

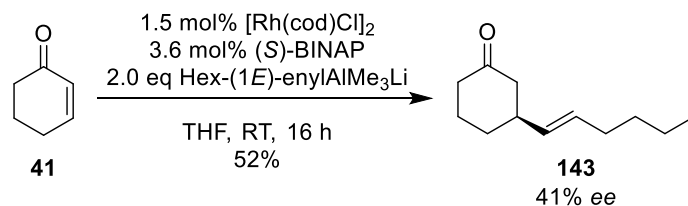
Als Metallate mit höherer Temperaturbeständigkeit sind die Alkenylalanate bekannt. Diese wurden bereits in den 1970er Jahren von Weiss et al. unkatalysiert und bei RT zur 1,4-Addition an Cyclopentenonderivate im Rahmen der racemischen Synthese von Prostaglandinen verwendet.^[108] Durch die Freisetzung von $AlMe_3$ während der Reaktion wird eine hohe Reaktivität erreicht, die den Zusatz einer weiteren Lewis-Säure obsolet macht.^[105] Gebildet wurden diese Reagenzien durch Hydrometallierung eines Alkins und anschließende Umsetzung mit MeLi oder durch Reaktion einer Alkenyllithium-Verbindung mit Trialkylaluminium.^[108] Die erste Metall-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylalanaten wurde 2013 von Alexakis et al. publiziert. Beim Einsatz des chiralen Liganden **L13**, der bereits erfolgreich in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylalanen an das gleiche Substrat eingesetzt worden war, wurde das 1,4-Additionsprodukt **142** jedoch nur in racemischer Form erhalten (Schema 61).^[105]



Schema 61: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylalanaten an 3-Methylcyclohexenon (**48**) nach Alexakis et al.^[105]

Ohne den Zusatz des chiralen Liganden **L13** wurde für die Bildung von **142** eine Ausbeute von 60% angegeben. Auch die unkatalysierte 1,4-Addition des Alkenylalanats an das Substrat **48** erfolgte bei RT mit nahezu quantitativem Umsatz, wenn auch unter Bildung unbekannter Nebenprodukte in etwa 20% Ausbeute.^[105]

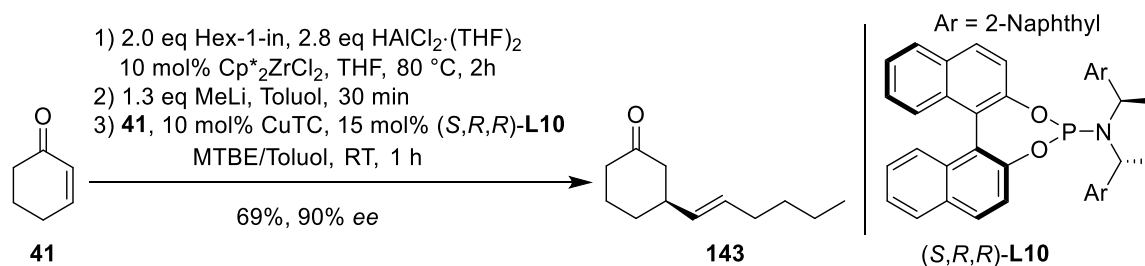
In der eigenen Arbeit wurde untersucht, ob auch die Rhodium/BINAP-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylalanaten enantioselektiv und schnell genug ist, um die Hintergrundreaktivität des Alanats deutlich zu übertreffen. Als Modellreaktion wurde hierfür die 1,4-Addition eines Hex-(1*E*)-enylalanats, gebildet aus Hex-(1*E*)-enyllithium und $AlMe_3$, an Cyclohexenon (**41**) durchgeführt (Schema 62).



Schema 62: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition eines Alkenylalanats an Cyclohexenon (**41**).

Die Verfolgung der Reaktion per GC ergab bereits innerhalb von 1 h vollständigen Umsatz. Das gewünschte Produkt **143** wurde nicht chemoselektiv gebildet, wobei als Nebenreaktion möglicherweise eine Hexenyl-1,2-Addition stattgefunden hat. Die von Alexakis et al. beschriebene anteilige Übertragung von Methylgruppen aus dem Alanat wurde jedoch nicht beobachtet. Die Bildung des Ketons **143**, welches in einer Ausbeute von 52% isoliert wurde, erfolgte mit 41% *ee*, was vermutlich auf die hohe Hintergrundreaktivität des Alanats zurückzuführen ist. Weitere Experimente zur 1,4-Addition von Alanaten wurden daher nicht durchgeführt.

Im Jahr 2014 wurde von Woodward et al. eine verbesserte Methode zur 1,4-Addition von Alkenylaluminiumverbindungen publiziert (Schema 63).^[44]



Schema 63: Asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Chlormethylalkenylalanen nach Woodward et al.^[44]

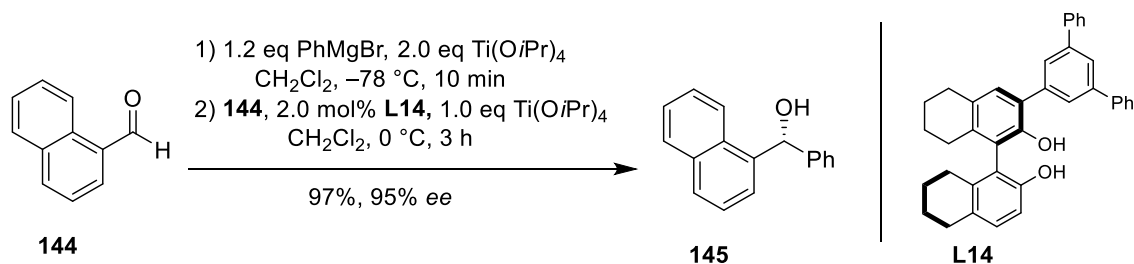
Hierbei wurde das Katalysatorsystem Kupfer/Phosphoramiditligand in Kombination mit Chlormethylalkenylalanen genutzt, welches selbst bei der Addition an 3-substituierte Cycloalkenone hohe Enantiomerenüberschüsse und zufriedenstellende Ausbeuten lieferte.

Die Untersuchung zur Bildung von Alkenyltitanaten und der Versuch der folgenden Umsetzung in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition zeigten, dass Alkenyltitanate nicht temperaturstabil genug für die Umsetzung mit Rhodium/BINAP in der 1,4-Addition an Cyclohexenon waren. Der alternative Einsatz von Alkenylalanaten lieferte hingegen erste erfolgversprechende Ergebnisse.

Generell sind niedrige Reaktionstemperaturen von -50 °C bis -78 °C besser mit Kupfer-katalysierten Reaktionssystemen kompatibel. Jedoch gibt es insbesondere zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition nicht-stabilisierter sp^2 -Nucleophile nur sehr wenige weitere Beispiele, in denen hohe Enantiomerenüberschüsse erreicht wurden. Ein solches Beispiel ist die Methode von Schmalz et al., bei der mithilfe des SchmalzPhos-Liganden **L11** Grignard-Reagenzien an Cycloalkenone addiert wurden (siehe Schema 22 in der Einleitung).^[45]

II.2 Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Aryltitanaten

Da bis heute nur wenige Beispiele für 1,4-Additionen von sp^2 -Nucleophilen mittels Kupfer bekannt sind, lag der Einsatz von Grignard-Reagenzien auch in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition nahe. Aufgrund der hohen Hintergrundreaktivität der freien Grignard-Reagenzien sollte der Einsatz von aus Grignard-Reagenzien gebildeten Aryltitanaten in Analogie zu der Methode der Verwendung von Lithiumaryltitanaten nach Hayashi et al. in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an Cyclohexenon erforscht werden. Aryl-Grignard-Reagenzien bieten gegenüber Aryl-Lithiumverbindungen den Vorteil der geringeren Basizität und der leichten Zugänglichkeit aus den entsprechenden Arylhalogeniden, wobei mit gewissen Einschränkungen auch zahlreiche funktionelle Gruppen toleriert werden (*vide infra*). Die Bildung von Aryltitanaten aus PhMgBr und $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ wurde bereits von Harada et al. in Rahmen der asymmetrischen Binaphthol-katalysierten Addition an Aldehyde beschrieben, allerdings in CH_2Cl_2 als Lösungsmittel und mit einem Ti/Mg -Verhältnis von 1.67:1 (Schema 64).^[109]

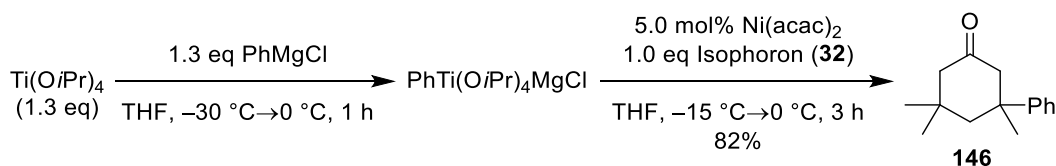


Schema 64: Asymmetrische Binaphthol-katalysierte Addition von Aryltitanaten an Aldehyde nach Harada et al.^[109a,109b,109d]

Diese von Harada et al. als gemischte Reagenzien bezeichneten Aryltitanate wurden als stabil beschrieben, wobei als aktive Spezies das Titanat-Aggregat $[\text{PhTi}_2(\text{OiPr})_8\cdot\text{MgBr}]$ postuliert wurde.^[109a,109d] Ebenfalls wurde gezeigt, dass Aryltitanate in nichtkoordinierenden Lösungsmitteln wie CH_2Cl_2 eine hohe Hintergrundreaktivität aufweisen, die jedoch durch die hohe Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion überkompensiert wird.^[109b,109d] Durch langsames Zutropfen des Reagenzes wurde die unkatalysierte Addition nahezu vollständig vermieden.

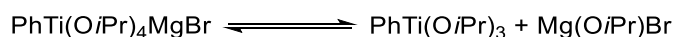
Ein Beispiel zur Nickel-katalysierten 1,4-Addition von aus Grignard-Reagenzien gebildeten Aryltitanaten an sterisch anspruchsvolle Enone stammt von Flemming et al. (Schema 65).^[110] Hier wurden exakt stöchiometrische Mengen $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ zur Titanatbildung verwendet. Auch erwies sich der Zusatz von TMSCl im Gegensatz zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Aryltitanaten nach Hayashi et al. weder als notwendig noch als reaktionsbeschleunigend, was

die Autoren auf den zu anderen Übergangsmetallkatalysatoren unterschiedlichen Mechanismus der Nickelkatalysatoren zurückführen.

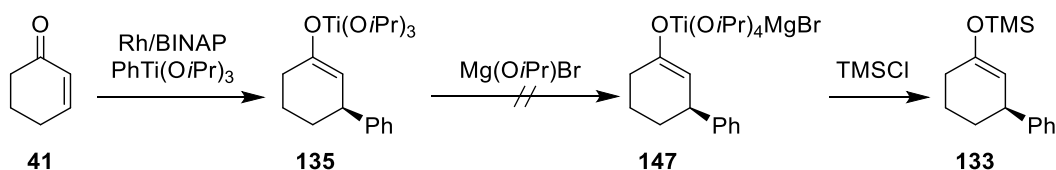


Schema 65: Nickel-katalysierte 1,4-Addition von Aryltitanaten an sterisch anspruchsvolle Enone nach Fleming et al.^[110]

In der eigenen Arbeit diente die Untersuchung der alternativen Verwendung von $\text{PhTi}(\text{OiPr})_4\text{MgBr}$ in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an Cyclohexenon vornehmlich der Studie der Regio- und Enantioselektivität (Tabelle 13). Die initialen Bedingungen für die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition an Cyclohexenon wurden von Hayashi et al. übernommen (Eintrag 1). Als Hauptprodukt wurde hier das Keton **57** erhalten, welches vermutlich durch Hydrolyse des Silylenolethers **133** im Reaktionsgemisch entstanden ist. Eine weitere Möglichkeit zur Bildung von **57** wäre die anteilige Ausbildung von $\text{PhTi}(\text{OiPr})_3$ durch den Ligandenaustausch zwischen Titan und Magnesium:



Die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von $\text{PhTi}(\text{OiPr})_3$ an Cyclohexenon erfolgt gemäß den Ergebnissen von Hayashi et al. unter Ausbildung eines Titanenolats **135**, dessen Silylierung erst nach Überführung in den entsprechenden At-Komplex mittels LiOiPr erfolgt (siehe Schema 57). Möglicherweise kam es in Eintrag 1 zu einer 1,4-Addition sowohl von $\text{PhTi}(\text{OiPr})_4\text{MgBr}$ als auch anteilig von $\text{PhTi}(\text{OiPr})_3$, wobei das aus letzterer Spezies gebildete Titanenolat **135** nicht durch das ebenfalls vorhandene $\text{Mg}(\text{OiPr})\text{Br}$ in den At-Komplex **147** überführt werden kann und damit eine Silylierung nicht möglich ist (Schema 66).

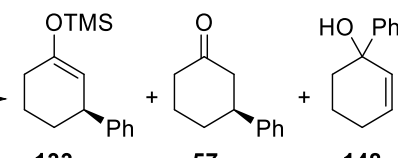


Schema 66: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von $\text{PhTi}(\text{OiPr})_3$ an Cyclohexenon (**41**) unter Ausbildung des Titanenolats **135**, welches in Gegenwart von TMSCl nicht silyliert werden kann.

Der *ee* des Ketons **57** wurde vor Reaktionsabbruch aus dem Reaktionsgemisch bestimmt (Methode A in Tabelle 13). Das Keton **57** wurde mit 88% *ee* und folglich mit geringerer Enantioselektivität als bei der Verwendung des entsprechenden Lithiumtitanats (vgl. Schema 55) gebildet. Dennoch deutet dieser hohe Wert auf eine geringe Hintergrundreaktivität der 1,4-Addition durch frei vorliegendes PhMgBr und damit auf einen hohen Anteil des gebildeten

Titanats hin. Ein Produktanteil von <10% entfiel auf das 1,2-Additionsprodukt **148**, was ebenfalls für einen geringen Anteil freien Grignard-Reagenzes spricht. Zur möglichst vollständigen Bildung des Titanats wurde dessen Bildung bei 0 °C und anschließend bei RT durchgeführt (Eintrag 2). Die Durchführung der 1,4-Addition bei ebenfalls 0 °C führte zu hervorragenden 99% *ee* des Ketons **57**, der ebenfalls dem *ee* des gebildeten Silylenolethers **133** entspricht, was für eine vollständig Rhodium/BINAP-katalysierte 1,4-Addition an das Substrat spricht. Der *ee* wurde hierbei nach Hydrolyse einer Teilmenge des Rohprodukts mit TBAF bestimmt. Auf diese Weise wurde sowohl der *ee* des Silylenolethers **133** als auch der des Ketons **57** erfasst (Methode B in Tabelle 13).

Tabelle 13: Untersuchung der Selektivität Rhodium-katalysierter 1,4-Additionen von PhTi(O*i*Pr)₄MgBr an

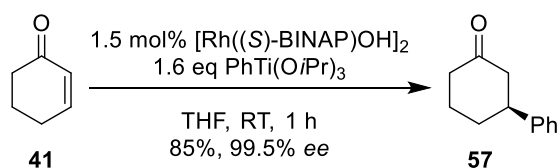
Cyclohexenon (41).				
1.5 mol% [Rh(cod)Cl] ₂ 3.6 mol% (S)-BINAP 1.0 eq Cyclohexenon 2.0 eq TMSCl				
PhMgBr (1.5 eq)	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ T, t, Et ₂ O	PhTi(O <i>i</i> Pr) ₄ MgBr	Et ₂ O/THF 0 °C, 30 min-3 h	 133 57 148
Eintrag				Produktverhältnis ^a
Ti(O <i>i</i> Pr) ₄				133 : 57 (<i>ee</i> , Meth.) ^b : 148 (<i>ee</i>) ^c
TMSCl				
Bedingungen Titanatbildung				
1 ^d	1.6 eq	ja	0 °C, 30 min	23 68 (88%, A) 9 (n.b.)
2	1.6 eq	ja	0 °C, 30 min; RT, 15 min; -20 °C	36 33 (99%, B) 31 (38%)
3	1.6 eq	nein	0 °C, 30 min; RT, 15 min; 0 °C	- 60 (99%, A) 40 (28%)
4 ^e	-	nein	-	- 24 (79%, A) 76 (<i>rac</i>)
5 ^e	-	ja	-	40 <1 (48%, B) 60 (<i>rac</i>)
6	2.0 eq	ja	0 °C, 30 min; RT, 15 min; 0 °C	74 13 (97%, B) 13 (41%)
7 ^f	2.0 eq	ja	0 °C, 30 min; RT, 15 min; 0 °C	71 11 (98%, B) 18 (n.b.)
8 ^g	2.0 eq	ja	0 °C, 30 min; RT, 15 min; 0 °C	8 18 (92%, B) 74 (<i>rac</i>)

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. b: Bestimmt per GC. Methode A: Vor Reaktionsabbruch aus dem Reaktionsgemisch. Methode B: Nach Hydrolyse einer Teilmenge des Rohprodukts mit TBAF. c: Bestimmt per HPLC. d: 1,4-Addition bei RT. e: PhMgBr (0.45 M in Et₂O) dem Reaktionsgemisch hinzugefügt. f: Titanatbildung in Et₂O/THF (4:5). g: Ti(OEt)₄ verwendet.

Während Hayashi et al. beim Einsatz von Lithiumaryltitanaten ohne Zusatz von TMSCl keinen Umsatz erzielten, lief die 1,4-Addition bei der Verwendung des Magnesiumtitanats (Eintrag 3) dagegen innerhalb von 1 h vollständig ab, allerdings mit einer sehr niedrigen Regioselektivität. Dennoch wurde **57** mit hervorragenden 99% *ee* erhalten. Ein möglicher Grund ist, dass das Gegenion MgBr⁺ Lewis-saurer ist als Li⁺ und daher hier das entsprechende Magnesiumenolat unter Freisetzung des Rhodiumkatalysators gebildet werden kann. Eine weitere Erklärung

könnte das Vorliegen geringer Mengen freien Grignard-Reagenzes im Gleichgewicht sein, wobei die Enolatbildung und die Transmetallierung des Phenylrests auf Rhodium schneller erfolgt als eine unkatalysierte und damit racemische 1,4-Addition. Gleichwohl spricht der hohe Anteil des 1,2-Additionsprodukts dafür, dass bei anteiliger Freisetzung des Grignard-Reagenzes aus dem Titanat die 1,2-Addition deutlich bevorzugt ist. Da das 1,2-Additionsprodukt **148** bei der Verwendung des Titanats in den Einträgen 2 und 3 ebenfalls einen, wenn auch geringen, Enantiomerenüberschuss aufwies, verlief die Bildung von **133** vermutlich, zumindest anteilig, Rhodium-katalysiert. Bei Verwendung von PhMgBr in Gegenwart von Rhodium/BINAP, jedoch in Abwesenheit von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (Eintrag 4), wurde **148** dagegen racemisch, wahrscheinlich ausschließlich durch Hintergrundreaktivität, gebildet. Auch das Keton **57** wurde mit lediglich 79% *ee* gebildet, was auf die Hintergrundreaktivität des freien Grignard-Reagenzes zurückgeführt wird. In Anwesenheit der Lewis-Säure TMSCl (Eintrag 5) erhöhte sich zwar wie erwartet das Verhältnis von 1,2- zu 1,4-Addition von 24:76 auf 40:60, durch die zusätzliche Aktivierung des Substrats wurde **133** jedoch nur mit 48% *ee* erhalten. Die Verwendung von 1.3 eq $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ bezogen auf PhMgBr führte zur hauptsächlichen Bildung des silylierten Produkts **133** mit zudem sehr hohen Enantiomerenüberschüssen von 97% bzw. 98% (Einträge 6 und 7). Letztere liegen höher als in den Arbeiten von Hayashi et al. beim Einsatz von Lithiumaryltitanaten (vgl. Schema 55) und basieren zudem auf der Verwendung der leichter lager- und handhabbaren Grignard-Reagenzien. Eine weitere Erhöhung der Menge an $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ erschien weder notwendig noch zielführend, da an Lithiumtitanaten in der Literatur das Kollabieren zu den entsprechenden Titantri-*iso*-propoxiden postuliert wurde.^[111] Der Einsatz von $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ zur Titanatbildung (Eintrag 8) führte dagegen hauptsächlich zur racemischen Bildung des 1,2-Additionsprodukts **148**. Dennoch wurde **57** mit 92% *ee* gebildet, was erneut auf eine Beteiligung einer Titanspezies statt eines Grignard-Reagenzes an der 1,4-Addition hindeutet.

Weitere Untersuchungen wurden mit Titanorganyle des Typs $\text{RTi}(\text{OiPr})_3$, wie sie aus der 1,4-Addition nach Hayashi et al. bekannt sind, unter Hydrolyse zum Keton **57**, durchgeführt (Schema 67).^[79]

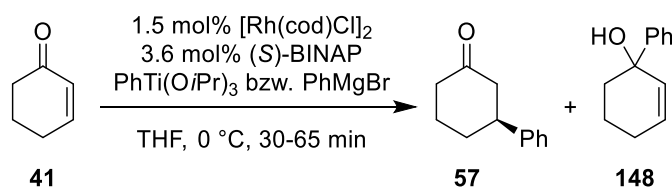


Schema 67: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von $\text{PhTi}(\text{OiPr})_3$ an Cyclohexenon (**41**) nach Hayashi et al.^[79]

Dort wurden die hydrolyselabilen Aryltitan-Verbindungen als Feststoffe eingesetzt, was die Handhabung erschwert. Daher sollte in der eigenen Arbeit in einer weiteren Untersuchung ermittelt werden, inwieweit die Aryltitanverbindungen auch *in situ* hergestellt werden können, und wie hoch die Regioselektivität und der *ee* der Rhodium-katalysierten Addition an Cyclohexenon (**41**) ist (Tabelle 14).

Zu diesem Zweck wurde PhTi(O*i*Pr)₃ in Anlehnung an eine Methode von Gau et al. aus PhMgBr und ClTi(O*i*Pr)₃ hergestellt^[112] und die erhaltene magnesiumsalzhaltige Lösung des Reagenzes in der Rhodium-katalysierten Addition an Cyclohexenon eingesetzt (Eintrag 1). Nur ein Anteil von <10% des 1,2-Additionsprodukts **148** wurde gebildet und das 1,4-Additionsprodukt wurde mit 97% *ee* erhalten. Bei der *in situ*-Bildung des Titanorganyls durch Zutropfen des Grignard-Reagenzes zu einer Lösung des Katalysators, des Substrats und ClTi(O*i*Pr)₃ (Eintrag 2) spricht zwar der sehr hohe *ee* des Ketons **57** von 98% für das Ausbleiben einer unkatalysierten 1,4-Addition, jedoch lagen 24% des Rohprodukts als 1,2-Additionsprodukt vor. Dies zeigt erneut (vgl. Tabelle 13, Eintrag 3), dass die Hintergrundreaktivität der 1,2-Addition gegenüber jener der 1,4-Addition deutlich bevorzugt abläuft und letztere auch deutlich langsamer als die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition zu sein scheint.

Tabelle 14: Untersuchung der Selektivität Rhodium-katalysierter 1,4-Additionen von PhTi(O*i*Pr)₃ bzw. PhMgBr an Cyclohexenon (**41**).



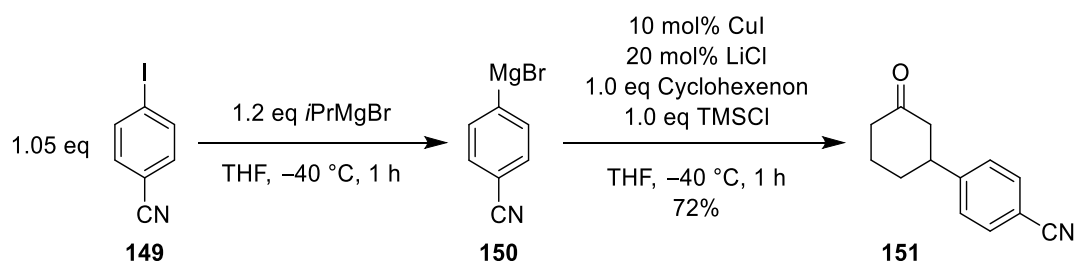
Eintrag	Metallorganyl; Bildung, Zugabe	Produktverhältnis ^a	
		57 (<i>ee</i>) ^b	148 (<i>ee</i>) ^c
1 ^{d,e}	PhTi(O <i>i</i> Pr) ₃ ; vorgebildet in THF aus PhMgBr und ClTi(O <i>i</i> Pr) ₃	93 (97%)	7 (23%)
2 ^d	PhTi(O <i>i</i> Pr) ₃ ; <i>in situ</i> gebildet aus ClTi(O <i>i</i> Pr) ₃ durch Zutropfen von PhMgBr (0.55 M in THF) über 15 min	76 (98%)	24 (13%)
3	PhMgBr (0.45 M in Et ₂ O); über 15 min zugetropft	27 (78%)	73 (<i>rac</i>)
4	PhMgBr (0.45 M in Et ₂ O) in einer Portion hinzugefügt	24 (79%)	76 (<i>rac</i>)
5	PhMgBr (1.9 M in Et ₂ O); über 15 min zugetropft	35 (20%)	65 (<i>rac</i>)
6 ^f	PhMgBr (0.45 M in Et ₂ O); über 15 min zugetropft	7 (75%)	93 (<i>rac</i>)
7 ^g	PhMgBr (0.45 M in Et ₂ O); über 15 min zugetropft	55 (-)	45 (-)

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts. b: Bestimmt per GC vor Reaktionsabbruch aus dem Reaktionsgemisch. c: Bestimmt per HPLC. d: [Rh(cod)OH]₂ als Präkatalysator verwendet. e: 1,4-Addition bei RT durchgeführt. f: 1,4-Addition in Et₂O durchgeführt. g: Kein Zusatz von BINAP.

Eine Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Aryl-Grignard-Reagenzien an Enone ist bislang unbekannt. Da die Verwendung von Grignard-Reagenzien zur Rhodium-katalysierten Übertragung von Arylnucleophilen einfach und kostengünstig wäre, wurden diese in weiteren Versuchen eingesetzt. Um die Hintergrundreaktivität des Grignard-Reagenzes zu vermeiden, wurde dieses dem Reaktionsgemisch über 15 min zugetropft (Eintrag 3). Hierbei wurde jedoch nur ein geringfügig höherer Anteil des 1,4-Additionsprodukts **57** bei vergleichbarem *ee* gegenüber der Zugabe in einer Portion erhalten (Eintrag 4). Die Verwendung des unverdünnten Reagenzes (Eintrag 5) führte zum Einbruch der Enantioselektivität, die Reaktionsführung in Et_2O als einzigem Lösungsmittel (Eintrag 6) dagegen zur nahezu ausschließlichen Bildung des 1,2-Additionsprodukts **148**. Bei Verwendung von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ als Beispiel für einen Rhodium-Dien-Komplex (Eintrag 7) wurde ein ausgeglichenes Verhältnis der Produkte erhalten, was im Vergleich zu Eintrag 3 dafür spricht, dass die 1,4-Addition unter Verwendung des Dienliganden mit höherer Reaktionsgeschwindigkeit erfolgt, sodass die Hintergrundreaktivität der 1,2-Addition weniger stark ins Gewicht fällt. Eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit durch die Verwendung von Dien- anstelle von Phosphinliganden wurde auch bei der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen berichtet.^[70-71]

II.3 Rhodium-katalysierte 1,4-Addition funktionalisierter Metallorganyle

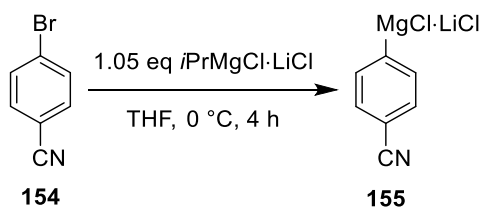
Die Arbeitsgruppe um Paul Knochel beschäftigt sich seit mehreren Jahrzehnten mit der Synthese und Anwendung funktionalisierter Organometallverbindungen, darunter insbesondere Zink- und Magnesiumorganyle.^[113] Bereits im Jahr 2000 wurde eine Methode zum Iod-Magnesium-Austausch an Aryliodiden mit *i*PrMgBr zur Herstellung von Aryl-Grignard-Reagenzien mit funktionellen Gruppen, wie Nitrilen, Estern und Amiden, berichtet, welche anschließend in einer Kupfer-katalysierten 1,4-Addition an Enone umgesetzt wurden (Schema 68).^[114]



Schema 68: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition funktionalisierter Grignard-Reagenzien nach Knochel et al.^[114]

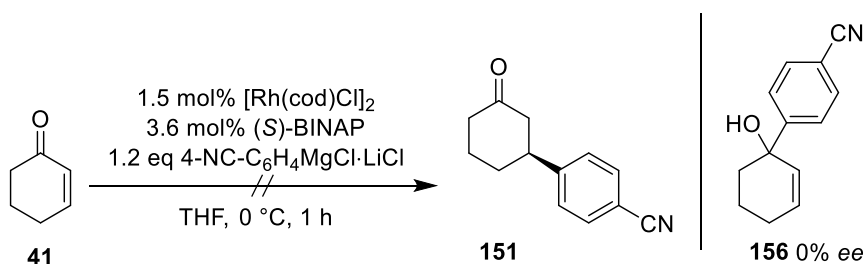
Im Jahr 2004 berichtete die gleiche Gruppe von einer verbesserten Methode zur Herstellung funktionalisierter Arylmagnesium-Verbindungen, die nun auch ausgehend von den

welches unter den Bedingungen von Knochel et al. durch Brom-Magnesium-Austausch an 4-Brombenzonitril (**154**) hergestellt wurde (Schema 70).^[115]



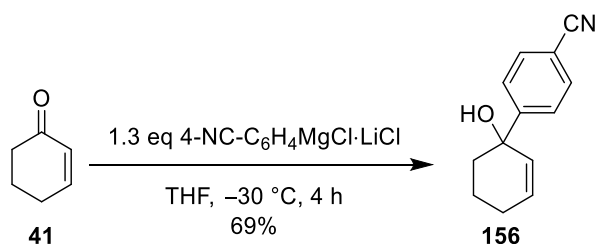
Schema 70: Bildung des funktionalisierten Grignard-Reagenzes **155** durch Halogen-Metall-Austausch.

Der Umsatz wurde per GC verfolgt und betrug nach 4 h >95%. Durch den Einsatz von **155** wurde untersucht, inwieweit die Reaktionsbedingungen der Rhodium/BINAP-katalysierten 1,4-Addition an Cyclohexenon mit der Verwendung funktionalisierter Grignard-Reagenzien, trotz deren gemäß Literaturangaben hohen Hintergrundreaktivität, kompatibel sind. Die Synthese des entsprechenden Produkts **151** wurde in der Literatur nicht nur Kupfer-katalysiert (Schema 68),^[114] sondern auch mittels achiraler Rhodium-katalysierter 1,4-Addition von Arylsilanen an Cyclohexenon (**41**), beschrieben.^[54] Die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von **155** an Cyclohexenon bei 0 °C sollte daher zunächst demonstrieren, ob die katalysierte Reaktion schneller ist als die Hintergrundreaktivität des Reagenzes (Schema 71).

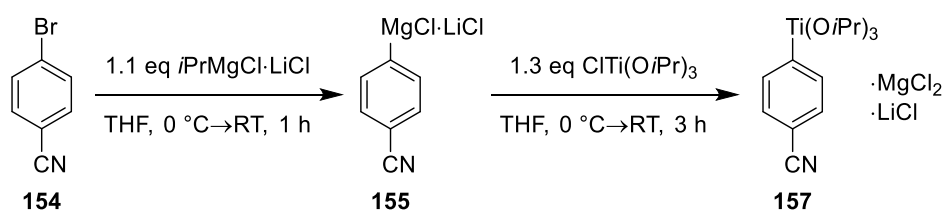


Schema 71: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition des funktionalisierten Grignard-Reagenzes an Cyclohexenon (**41**).

Innerhalb 1 h wurde ein nahezu vollständiger Umsatz erhalten. Statt des gewünschten 1,4-Additionsprodukts **151** wurde jedoch das 1,2-Additionsprodukts **156** in racemischer Form mit hoher Chemoselektivität erhalten. Bei der Durchführung des gleichen Experiments ohne Zusatz des Katalysators wurde keine verminderte Reaktivität beobachtet. Diese Beobachtung legt nahe, dass **156** auch in Anwesenheit des Rhodium-Katalysators vermutlich ausschließlich über Hintergrundreaktivität gebildet wurde. Selbst bei -30 °C lieferte die unkatalysierte Reaktion innerhalb von 4 h nahezu vollständigen Umsatz und das 1,2-Additionsprodukt **156** wurde in einer Ausbeute von 69% erhalten (Schema 72).

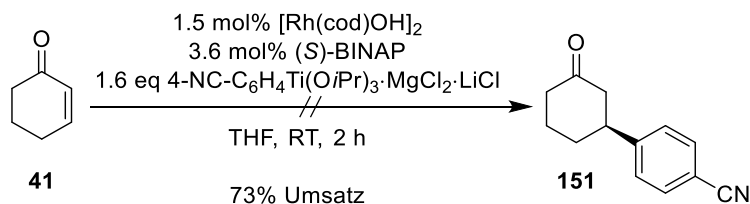
Schema 72: Unkatalysierte 1,2-Addition des funktionalisierten Grignard-Reagenzes an Cyclohexenon (**41**).

Zur Generierung eines weniger reaktiven Metallorganyls wurde aus dem funktionalisierten Grignard-Reagenz **155** das entsprechende Aryltitantri-*iso*-propoxid hergestellt. Die Bildung funktionalisierter Aryltitantrialkoxide aus Grignard-Reagenzien des Typs ArMgBr·LiCl ist seit 2015 literaturbekannt.^[121] Unter literaturähnlichen Bedingungen wurde **155** einer Reaktion mit ClTi(O*i*Pr)₃ unterzogen (Schema 73).



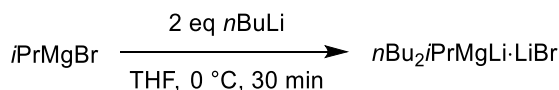
Schema 73: Transmetallierung des funktionalisierten Arylnucleophils auf Titan.

Die erhaltene Lösung wurde anschließend in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an Cyclohexenon (**41**) eingesetzt (Schema 74).

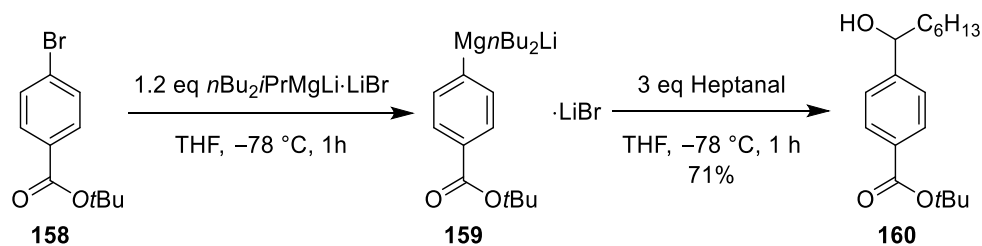
Schema 74: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition des funktionalisierten Titanorganyls an Cyclohexenon (**41**).

Innerhalb von 2 h wurde ein Umsatz von 73% erzielt, der sich jedoch ausschließlich in der Bildung nicht charakterisierbarer Zersetzungsprodukte niederschlug.

Weitere Untersuchungen wurden daher anhand von Trialkylmagnesium-At-Komplexen durchgeführt. Deren Bildung wurde im Jahr 2000 von Oshima et al. durch Addition von zwei Äquivalenten *n*BuLi an ein Alkylmagnesiumhalogenid beschrieben (Schema 75).^[122]

Schema 75: Bildung von Trialkylmagnesaten nach Oshima et al.^[122]

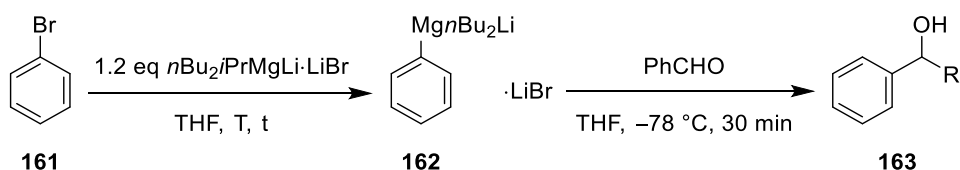
Aus den erhaltenen Trialkylmagnesaten bildeten Oshima et al. durch Halogen-Magnesium-Austausch an funktionalisierten Arylhalogeniden wiederum Aryldialkylmagnesate, welche anschließend beispielhaft mit Elektrophilen umgesetzt wurden (Schema 76).^[122]



Schema 76: Brom-Magnesium-Austausch mittels eines Trialkylmagnesats und anschließende Umsetzung des funktionalisierten Arylmagnesats **159** mit einem Elektrophil nach Oshima et al.^[122]

Hierbei ist jedoch erwähnenswert, dass zur Erzielung hoher Ausbeuten des entsprechenden Aryl-Additionsprodukts drei oder mehr Äquivalente des jeweiligen Elektrophils eingesetzt werden mussten, da die Übertragung des Arylrests anscheinend nicht selektiv erfolgte und die Nebenprodukte der Addition einer Butylgruppe jeweils per Säulenchromatographie abgetrennt wurden.^[122-123] In der eigenen Arbeit wurde dieses Reaktionsmerkmal durch die Addition des Testsystems $n\text{Bu}_2\text{PhMgLi}$ (**162**) an Benzaldehyd verifiziert (Tabelle 15).

Tabelle 15: Untersuchung zur Chemoselektivität der Addition des Arylmagnesats $n\text{Bu}_2\text{PhMgLi}$ an Benzaldehyd.



Eintrag	T, t	PhCHO ^a	Produktverteilung von 163 ^b		
			R = Ph (Ausbeute) ^{a,b,c}	R = <i>n</i> Bu	R = <i>i</i> Pr
1	-78°C , 1 h	3.0 eq	17 (52%)	55	28
2	0°C , 30 min	3.0 eq	29 (85%)	68	3
3	0°C , 30 min	1.0 eq	25 (25%)	70	5

a: Bezogen auf die Minderkomponente PhBr (**161**). b: Bestimmt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts.

c: Bestimmt durch Zusatz von CH_2Ph_2 .

Der Brom-Magnesium-Austausch erfolgte bei -78°C innerhalb von 1 h nur unvollständig (Eintrag 1). Bei 0°C (Eintrag 2) wurde das Additionsprodukt an Benzaldehyd in einer per ^1H -NMR bestimmten Ausbeute von 85% erhalten. Diese deckt sich gut mit der von Oshima et al. unter Verwendung des im Halogen-Magnesium-Austauschs etwas weniger reaktiven Magnesats $n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ erreichten isolierten Ausbeute von 87%.^[122] Diese Ausbeuten sind jedoch nicht auf Benzaldehyd, sondern auf die Minderkomponente PhBr (**161**) bezogen. Als

Hauptkomponente wurde hingegen erwartungsgemäß das *n*-Butyl-Additionsprodukt erhalten. Die Übertragung der Reste am Magnesat fand also tatsächlich unselektiv statt. Da bei einer Metall-katalysierten 1,4-Addition nicht nur das Elektrophil, sondern auch das Katalysatorsystem in entsprechend höherer Menge zugegeben werden müsste, wurde zunächst untersucht, wie hoch die Selektivität der Phenyl- gegenüber der Butylübertragung auf Benzaldehyd bei Verwendung von nur einem Äquivalent des Elektrophils ist (Eintrag 3). Tatsächlich betrug der Anteil des Additionsprodukts R = Ph nur 25%.

Bei der anschließend unter Verwendung von Rhodium/BINAP durchgeführten 1,4-Addition von *n*Bu₂PhMgLi an Cyclohexenon bei 0 °C (Tabelle 16) wurde nicht nur eine dominierende *n*-Butyl-Übertragung beobachtet, sondern auch eine erhöhte Tendenz zur 1,2- anstelle der 1,4-Addition (Eintrag 1). Da **148** racemisch gebildet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die 1,2-Addition allein auf die hohe Hintergrundreaktivität des Reagenzes zurückzuführen ist. Der vergleichsweise hohen 72% *ee* von **57** deuten zwar auf eine überwiegend katalytische Reaktion hin, jedoch wurden nur sehr geringe Mengen dieses Produkts gebildet.

Tabelle 16: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition und unkatalysierte Addition des Arylmagnesats *n*Bu₂PhMgLi an Cyclohexenon (**41**).

Eintrag	Zusatz Rh/BINAP	Produktanteil ^a						
		164	:	148 (ee)	:	165	:	57 (ee)
1	ja	51		29 (0%)		15		5 (72%)
2	nein	48		28		23		1

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Bei der Überprüfung der Hintergrundreaktivität (Eintrag 2) war der Umsatz ebenfalls innerhalb von 15 min vollständig. Die höhere Bildung von **165** zulasten von **57** belegt, dass das sp²-Nucleophil bevorzugt über den Rhodiumkatalysator und nur in geringem Maße über die Hintergrundreaktivität in der 1,4-Addition reagiert. Damit erwiesen sich die Magnesate zur selektiven Übertragung des sp²-Nucleophils als ungeeignet. Aus diesen Gründen wurden im Rahmen dieser Dissertation keine weiteren Versuche zur asymmetrischen Übertragung von Arylnucleophilen mittels Magnesaten durchgeführt.

D. Synthese und Anwendung fluorierter Cyclohexadienimine

I. Synthese von Cyclohexadienimininen

I.1 Stand der Forschung

Bei den Cyclohexa-2,5-dienonen **166a** (Abbildung 6) handelt es sich um kreuzkonjugierte Michael-Akzeptoren. Deren Aza-Analoga mit vergleichbarer Elektrophilie sind die aktivierten Cyclohexa-2,5-dienimine **166b**, wobei zur Aktivierung elektronenziehende Substituenten am Stickstoff, wie *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc), Tosyl (Ts), Acetyl (Ac) oder Benzoyl (Bz) eingesetzt werden.

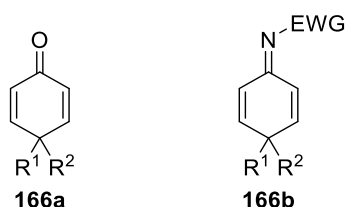
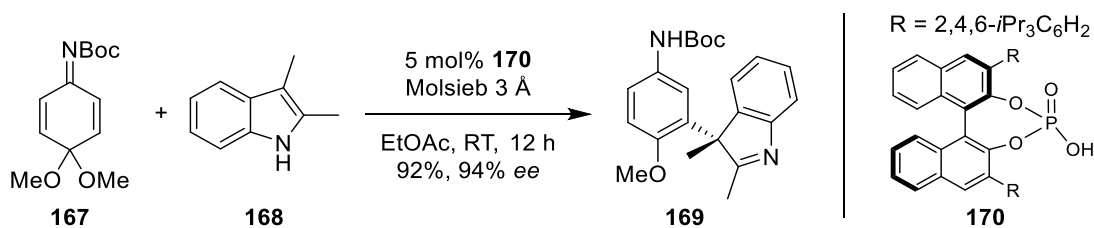


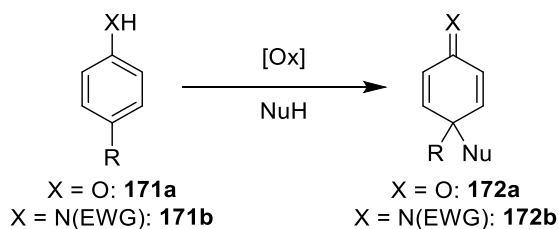
Abbildung 6: Cyclohexa-2,5-dienone **166a** und davon abgeleitete aktivierte Ketimine **166b**. (EWG = elektronenziehende Gruppe).

Bei Cyclohexadienonen **166a**, die mit $R^1, R^2 = \text{Alkoxy}$ substituiert sind, handelt es sich um *para*-Benzoquinonmonoketale. Die entsprechenden Aza-Analoga **166b** werden demnach als Chinon-Imin-Ketale bezeichnet. Hierbei ist stets $R^1, R^2 \neq \text{H}$, da andernfalls eine Tautomerisierung zum entsprechenden Phenol- oder Anilinderivat eintritt. Während Cyclohexadienone sowohl als Struktur motive in Naturstoffen auftreten als auch weite Verbreitung als Intermediate in der Naturstoffsynthese haben, ist die Erforschung der entsprechenden Aza-Analoga weit weniger fortgeschritten. Gleichwohl stellen diese aufgrund ihrer hohen Dichte adressierbarer Funktionalitäten (Imin, α,β -ungesättigtes Imin, Alken, Sulfonamid sowie Acetal, wenn $R^1, R^2 = \text{Alkoxy}$) vielseitige prochirale Synthone dar. Durch ihre cyclische Struktur mit geringer konformativer Flexibilität sind Cyclohexadienimine sowohl für eine enantioselektive als auch für eine diastereoselektive Reaktionsführung interessant. Synthetische Anwendung finden Cyclohexa-2,5-dienimine beispielsweise als Dienophile in Diels-Alder-Reaktionen,^[124] als Aryl-Surrogate in der Organokatalyse,^[125] und beim Aufbau verbrückter bicyclischer Enamide.^[126] Eine aktuelle Methode, die von Chinoniminketalen ausgeht, ist die von chiralen Phosphorsäuren vermittelte arylierende Dearomatisierung 2,3-disubstituierter Indole, wie **168**, wobei ein quartäres Stereozentrum mit hoher Selektivität aufgebaut wird (Schema 77).^[127]



Schema 77: Enantioselektive arylierende Dearomatisierung 2,3-disubstituierter Indole mittels des chiralen Phosphorsäurederivats **170**.^[127]

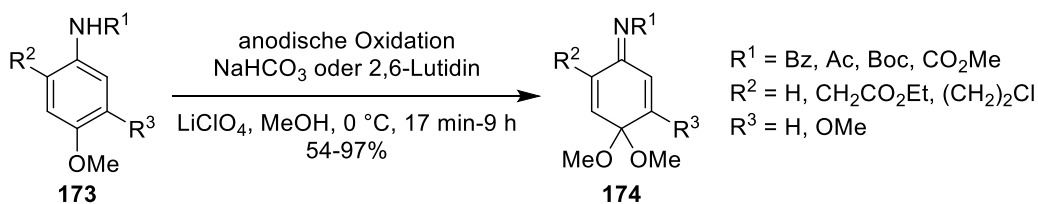
Beide Substanzklassen, **172a** und **172b**, sind leicht durch oxidative Dearomatisierung *para*-substituierter Phenole oder entsprechender *N*-aktivierter Aniline zugänglich (Schema 78).



Schema 78: Herstellung der Cyclohexadienone **172a** und Cyclohexadienimine **172b** mittels oxidativer Dearomatisierung.

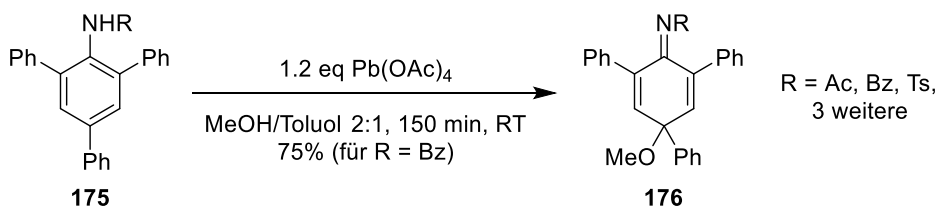
Hierbei wird unter oxidativer Umpolung des Aromaten ein Nucleophil, welches aus der Gruppe der Alkohole, Amide, Oxime oder Carboxylate stammen kann, oder Hydroxid oder Fluorid, als Rest R^2 in *para*-Position eingeführt.^[128] Häufig wird das Nucleophil gleichzeitig als Lösungsmittel eingesetzt.

Einerseits kann die Oxidation auch auf elektrochemischem Wege erfolgen, wie im Beispiel von Swenton et al. (Schema 79).^[129]

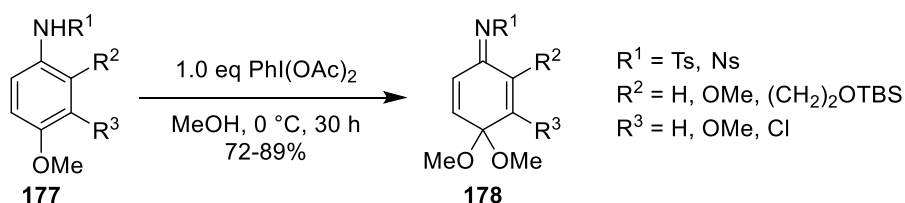


Schema 79: Anodische Oxidation von Aniliden und Phenylcarbamaten **173** zu den Chinoniminketalen **174** nach Swenton et al.^[129]

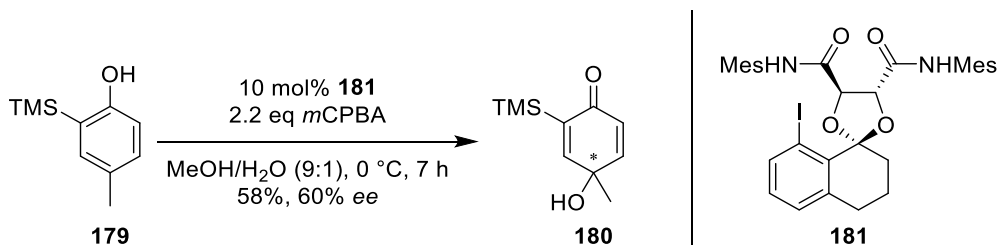
Andererseits wurden in früheren Publikationen als chemische Oxidationsmittel Blei(IV)-Reagenzien zur oxidativen Dearomatisierung von *N*-Acyl- und *N*-Sulfonylaniliden verwendet. Bei den von Perst et al. eingesetzten 2,4,6-Triphenylaniliden **175** wurden bei der Verwendung eines methanolhaltigen Lösungsmittels die 4-Methoxyimine **176** erhalten (Schema 80).^[130]


 Schema 80: Oxidation von 2,4,6-Triphenylaniliden **175** mittels Blei(IV)-Reagenzien nach Perst et al.^[130]

Die heutzutage am weitesten verbreiteten Reagenzien zur oxidativen Dearomatisierung von Phenolen und aktivierten Anilinen sind hypervalente Iodreagenzien. Die erstmalige Nutzung von Bisacetoxiodbenzol ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$, PIDA) zur Synthese der Chinoniminketale **178** wurde von Kerr et al. berichtet (Schema 81).^[124]

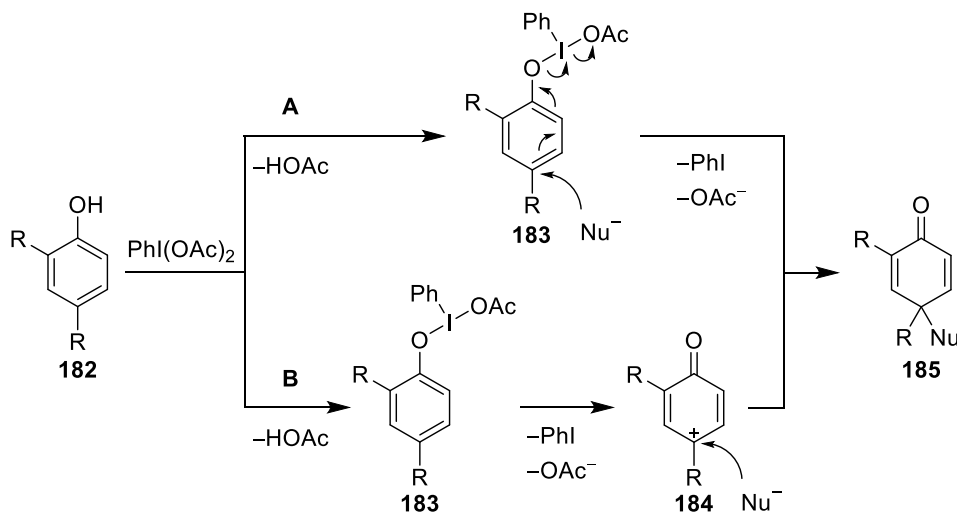

 Schema 81: Synthese der *N*-Arylsulfonyl-Chinoniminketale **178** mittels PIDA nach Kerr et al.^[124]

Auch der Einsatz katalytischer Mengen einer hypervalenten Iodspezies mit *m*CPBA als Co-Oxidans zur oxidativen Dearomatisierung von Phenolen ist literaturbekannt,^[131] ebenso der Einsatz chiraler Aryliodide.^[132] So wurde in einem Beispiel von Harned et al. mithilfe des chiralen Iodkatalysators **181** das *para*-Chinol **180** mit 60% *ee* gebildet (Schema 82).^[133]


 Schema 82: Oxidative Dearomatisierung des Phenols **179** mithilfe des chiralen Iodkatalysators **181** nach Harned et al.^[133]

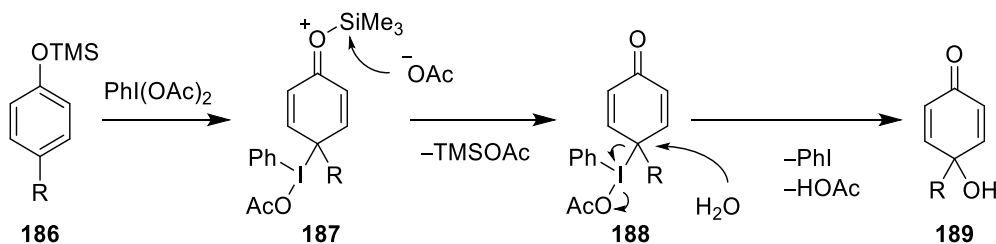
Obwohl das Gesamtverhalten der oxidativen Dearomatisierung im Allgemeinen gut verstanden ist, herrscht Uneinigkeit über den Mechanismus, der in zwei Varianten diskutiert wird (Schema 83).^[134] In beiden kommt es zunächst zu einem Ligandenaustausch zwischen dem Iod(III)-Reagenz und dem Phenol **182** unter Bildung des Phenoxy- λ^3 -iodans **183**. Dieses kann entweder unmittelbar durch Angriff eines Nucleophils unter Reduktion des Iodatoms und Oxidation der Phenoxygruppe zum Dienon **185** reagieren (assoziativer Mechanismus, Weg A) oder zu einem

diskreten Phenoxeniumion **184** fragmentieren, welches anschließend von einem Nucleophil abgefangen wird (dissoziativer Mechanismus, Weg **B**).^[135]



Schema 83: Diskutierte Mechanismen der oxidativen Dearomatisierung von Phenolen.^[134]

Je nach Lage des Kations kann der Angriff eines Nucleophils entweder in *ortho*-Position (nicht gezeigt) oder in *para*-Position erfolgen. Obgleich es nur wenige experimentelle Beweise für beide Varianten gibt, deuten Grenzmolekülorbitalberechnungen auf die Plausibilität des Wegs **B** hin,^[136] ebenso Experimente unter Verwendung von MeCN als Lösungsmittel, welches in einer Ritter-artigen Reaktion das in 4-Position amidierte Produkt liefert.^[137] Während Weg **B** nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -artigen Mechanismus abläuft, wird speziell für die Umsetzung von Arylsilylthern zu *para*-Chinolen ein $\text{S}_{\text{N}}2$ -artiger Mechanismus vorgeschlagen (Schema 84).^[138]

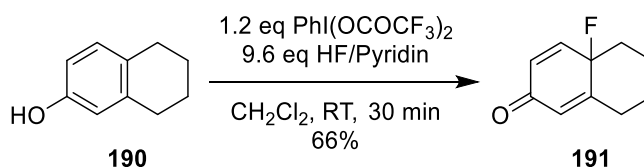


Schema 84: Postulierter Mechanismus der oxidativen Dearomatisierung von Arylsilylthern nach Felpin.^[138]

Die Reaktion von PIDA in einem MeCN/ H_2O -Gemisch verläuft hier über einen *para*-Angriff des Reagenzes, die zur Bildung des λ^3 -Iodans **188** führt. Durch Angriff des Nucleophils in einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Mechanismus wird anschließend das Chinol **189** gebildet. Die Frage der Beteiligung radikalischer Intermediate wurde ebenfalls experimentell adressiert: Durch Zugabe von TEMPO wurde kein verändertes Ergebnis erhalten, wodurch das Auftreten freier Radikalspezies ausgeschlossen wurde.^[138]

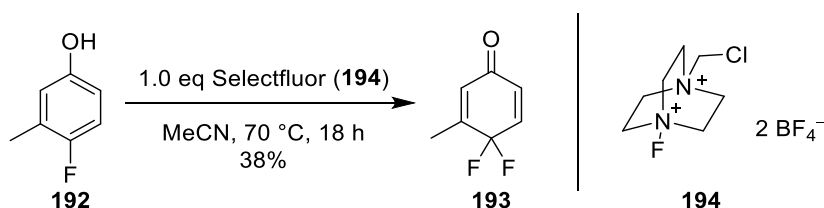
I.2 Synthese fluorsubstituierter *N*-Tosyl-Cyclohexadienimine

Da fluorsubstituierte Cyclohexadienimine aufgrund ihrer elektronenziehenden Substituenten besonders reaktive Michael-Akzeptoren sein sollten, wurden sie als Zielstrukturen ausgewählt. Vorbereitende Arbeiten publizierte 1994 die Arbeitsgruppe um Jacquesy mit der oxidativen *para*-Fluorierung 4-alkylsubstituierter Phenole mittels PIDA oder dem elektronenärmeren PIFA (Bistrifluoracetoxyiodbenzol) und dem Olah-Reagenz,^[139] einem Säure-Base-Addukt polymeren Fluorwasserstoffs mit Pyridin im Massenverhältnis 7:3 (entspricht einer Stöchiometrie von 9:1; Angaben in Schemata beziehen sich auf HF), in CH₂Cl₂ als nicht-nucleophilem Lösungsmittel. Mithilfe dieser Reaktionsbedingungen war erstmals die Herstellung gekreuzt konjugierter in 4-Position fluorierter Dienone unter präparativ einfachen Bedingungen möglich (Schema 85).^[140]

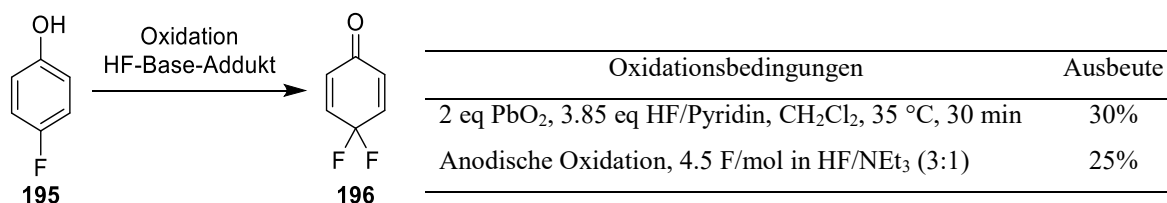


Schema 85: Oxidative Fluorierung mittels hypervalentem Iodreagenz und HF/Pyridin nach Jacquesy et al.^[140]

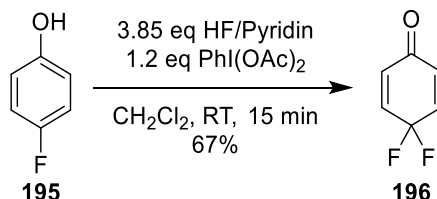
Zuvor waren elementares Fluor^[141] oder diverse hochreaktive elektrophile Fluorierungsreagenzien, wie Perchlorylfluorid,^[142] Trifluormethylhypofluorit^[143] oder *N*-Fluortriflimid,^[144] zur Synthese dieser Verbindungsklasse verwendet worden. Diese haben zwar den Vorteil, dass keine Umpolung der Reaktivität des Substrats wie bei der Einführung von Fluorid erfolgen muss. Nachteilig sind jedoch die hohen apparativen und sicherheitstechnischen Anforderungen, die mit der Verwendung dieser Reagenzien einhergehen. Eine Ausnahme stellen hierbei moderne Reagenzien, wie das luftstabile und lagerbare Selectfluor (**194**), dar, welches ebenfalls in der Synthese 4-fluorierter Dienone eingesetzt wurde. Die entsprechende Methode wurde von Stavber et al. beschrieben und nutzt stöchiometrische Mengen des Reagenzes zur Umsetzung des entsprechenden Phenolderivats in MeCN. Zur regioselektiven Bildung *para*-fluorierter Produkte war ein dirigierender Alkylsubstituent in *para*-Position notwendig, da andernfalls als Konkurrenzreaktion die Fluorierung in *ortho*-Position beobachtet wurde. Auch die Umsetzung des *para*-Fluor-substituierten Phenols **192** zum entsprechenden Dienon **193** wurde beschrieben, allerdings mit niedrigerer Ausbeute (Schema 86).^[145]


 Schema 86: Elektrophile Fluorierung *para*-substituierter Phenole mittels Selectfluor (**194**) nach Stavber et al.^[145]

Weitere Möglichkeiten zur Herstellung 4-fluorierter Cyclohexadienone bestehen in der Verwendung der eingangs diskutierten Pb(IV)-Reagenzien oder der anodischen Oxidation (Schema 87).^[146]


 Schema 87: Oxidative Einführung von Fluor mittels Pb(IV)-Reagenz oder anodischer Oxidation nach Meurs et al.^[146]

Eine effektivere Synthese für 4,4-Difluorcyclohexa-2,5-dienon (**196**) wurde von Karam et al. vorgestellt, in welcher erneut eine hypervalente Iodspezies und HF/Pyridin zum Einsatz kamen (Schema 88).^[147]

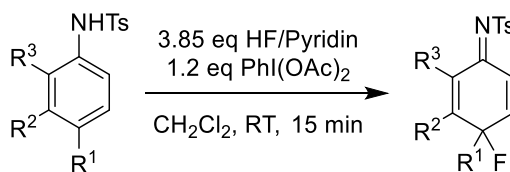

 Schema 88: Oxidative Fluorierung von *para*-Fluorphenol (**195**) zur Synthese des Dienons **196** nach Karam et al.^[147]

In der eigenen Arbeit wurde das Dienon **196** gemäß der Vorschrift von Karam et al. in einer Ausbeute von 48% hergestellt, wobei festgestellt wurde, dass die Verbindung unter Umgebungsdruck bereits bei 75 °C sublimiert und überdies stark tränenreizend und hygroskopisch ist.

Das Konzept der oxidativen Fluorierung *para*-substituierter Phenole von Karam et al. wurde von Jouannetaud et al. unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen auf entsprechende aktivierte Anilide übertragen. Während die Umsetzung von *N*-Acetyl-4-methylanilid ein komplexes Produktgemisch lieferte, erfolgte an *N*-Tosyl-4-methylanilid die gewünschte Reaktion mit einer Ausbeute von 75% (Tabelle 17, Eintrag 1).^[148] Die alternative Verwendung von PIFA führte zu geringerer Ausbeute in nicht genannter Höhe. In Abwesenheit einer dirigierenden Gruppe in 4-Position kam es zur Difluorierung, jedoch nur in geringer

Ausbeute (Eintrag 2). Als Halogenidsubstituenten wurden Fluor und Chlor toleriert, nicht jedoch das sterisch anspruchsvolle und leichter oxidierbare Brom (Einträge 3-5).

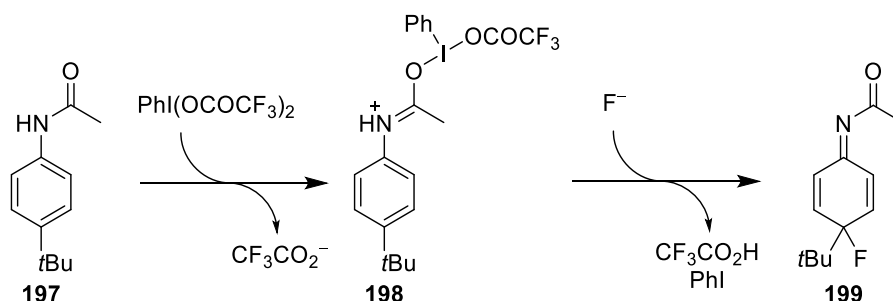
Tabelle 17: Oxidative *para*-Fluorierung von *N*-Tosylaniliden mittels PIDA und HF/Pyridin nach Jouannetaud et al.^[148]



Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute
1	Me	H	H	75% ^a
2	H	H	H	18% ^b
3	F	H	H	47%
4	Cl	H	H	51%
5	Br	H	H	komplexes Gemisch
6	NO ₂ , Ac	H	H	keine Reaktion
7	Me	Me	H	77%
8	Me	H	Me	57%

a: Geringere Ausbeute beim Einsatz von PIFA. b: Ausbeute bezogen auf das 4,4-difluorierte Produkt **5**.

Elektronenziehende Substituenten, wie eine Nitro- oder Acetylgruppe (Eintrag 6), führten zu keinem Umsatz, während einzelne Methylgruppen in 2- oder 3-Position toleriert wurden (Einträge 7,8). Jacquesy, Karam und Joannetaud et al. postulierten für die oxidative Fluorierung von Phenolen und *N*-Tosyl-Aniliden einen assoziativen Mechanismus analog der oxidativen Dearomatisierung von Dienonen (vgl. Schema 83, Weg A).^[140,147-148] Für die *N*-Tosyl-Anilide wurde auch ein Angriff des Reagenzes an einem Sauerstoffatom des Sulfonamids nicht ausgeschlossen,^[148] in Analogie zu dem von Langlois et al. postulierten Mechanismus der oxidativen Fluorierung von 4-*tert*-Butylacetanilid mittels PIFA und NEt₃·3 HF (Schema 89).^[149]

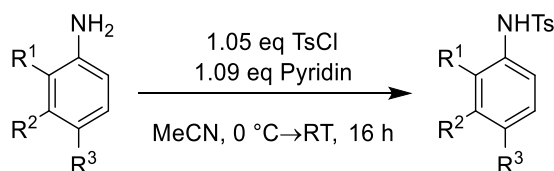


Schema 89: Möglicher Mechanismus der oxidativen Fluorierung von 4-*tert*-Butylacetanilid (**197**) nach Langlois et al.^[149]

Als Grund für diese Annahme wurden die im Vergleich zu Sauerstoff geringere Nucleophilie des Stickstoffs gegenüber dem Iodreagenz angeführt sowie die Unmöglichkeit der Ausbildung eines Phenylnitreniumions.^[149]

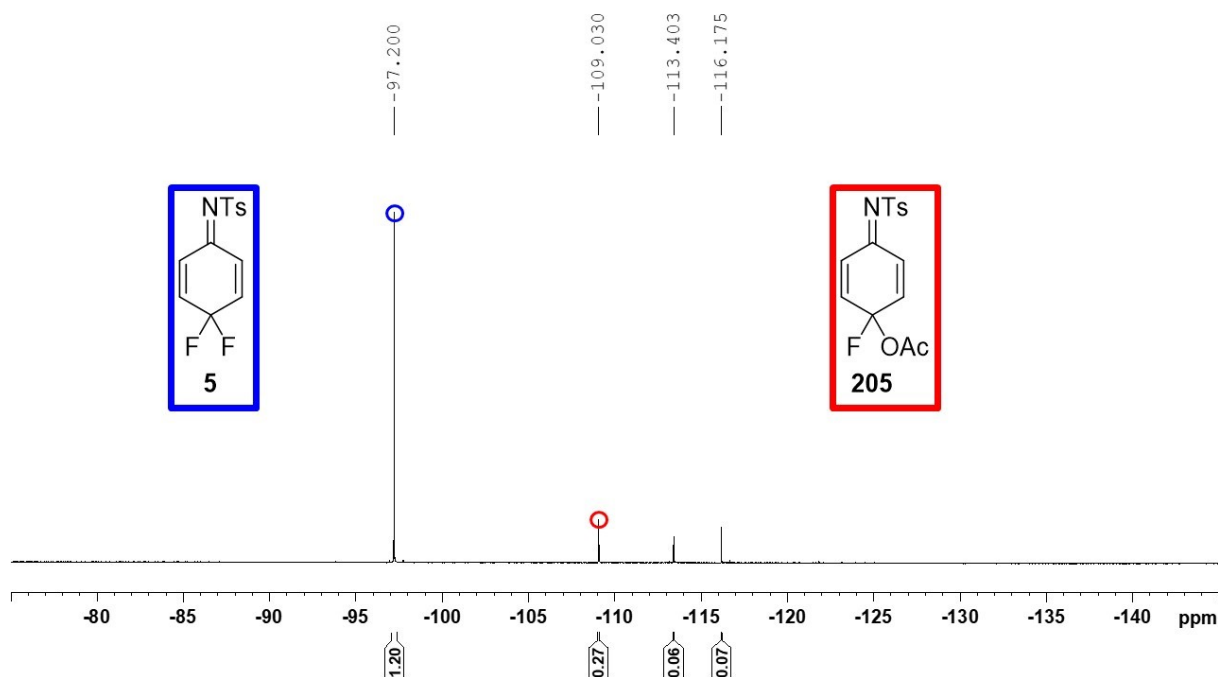
In der eigenen Arbeit sollte die von Joannetaud et al. beschriebene Synthese des vom 4,4-Difluorcyclohexa-2,5-dienon abgeleiteten Imins **5** näher untersucht und weitere Derivate zugänglich gemacht werden. Dazu wurden zunächst die in der Iminsynthese einzusetzenden *N*-Tosylanilide durch Tosylierung der entsprechenden kommerziell erhältlichen Aniline in Anlehnung an Literaturbedingungen hergestellt und in Ausbeuten von $\geq 93\%$ erhalten (Tabelle 18).^[150]

Tabelle 18: Tosylierung der Aniline.



Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute
1	H	H	F	200	quant.
2	Me	H	F	201	95%
3	H	Me	F	202	94%
4	F	H	H	203	94%
5	H	H	OMe	204	93%

Bei der Synthese des Imins **5** aus dem Anilid **200** nach der Methode von Joannetaud et al. (siehe Tabelle 17) wurde zunächst das Rohprodukt NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei wurde die Bildung des gewünschten Produkts sowie einer stöchiometrischen Menge PhI beobachtet. Weiterhin wurden geringere Mengen des Imins **205** detektiert, welches durch den nucleophilen Angriff von Acetat statt Fluorid in 4-Position gebildet wurde (siehe Schema 92). Im ¹⁹F-NMR-Spektrum des Rohprodukts wurden neben **5** und **205** nur zwei weitere Minderkomponenten beobachtet (Abbildung 7).


 Abbildung 7: ^{19}F -NMR-Spektrum des Rohprodukts des Imins **5**. 282 MHz, CDCl_3 .

Dass ausschließlich Signale beobachtet wurden, die keine skalare F,F -Kopplung aufwiesen, ist ein starker Hinweis für die regioselektive Bildung des Imins **5** (bei dem die Fluorkerne magnetisch äquivalent sind). Die Integration der detektierten Signale, unter Berücksichtigung der Annahme, dass es sich mit Ausnahme von **5** um monofluorierte Verbindungen handelt, erlaubte zudem eine erste Abschätzung der Chemoselektivität. Der Anteil des Imins **5** betrug 60%, der des Imins **205** 27%. Weitere 13% Produktanteil entfielen je etwa zur Hälfte auf die beiden nicht weiter charakterisierten fluorierten Verbindungen. Das Signal des Startmaterials wurde in nicht mehr integrierbarer Intensität detektiert. Durch säulenchromatographische Aufreinigung an Silicagel wurde das Imin **5** in einer Ausbeute von 55% erhalten. Diese Ausbeute deckt sich gut mit dem per ^{19}F -NMR abgeschätzten Anteil von **5** im Rohprodukt und ist bereits höher als der Literaturwert von 47% (Tabelle 17, Eintrag 3). Da die in der Literatur verwendete Konzentration des Startmaterials im Lösungsmittel von 50 mM auffallend niedrig ist, wurde die Reaktion in unterschiedlichen Konzentrationen durchgeführt (siehe Anhang, Tabelle C). Die höchste im Rahmen der Optimierung der Synthese des Imins **5** erzielte Ausbeute von 73% wurde bei einer Konzentration von 40 mM erhalten. Hierbei ist zu bemerken, dass bei der Wiederholung der Reaktion unter diesen Bedingungen teilweise schwankende Ausbeuten erhalten wurden, von denen die niedrigste bei 34% lag. Ein Grund hierfür könnte die abnehmende Qualität der Reagenzien sein.

Die beobachtete Bildung des Acetoxy-substituierten Imins **205** (vgl. Abbildung 7) deutet auf einen konkurrierenden Angriff des in der Reaktionslösung vorhandenen Acetats hin. Um den nucleophilen Angriff von Fluorid gegenüber Acetat weiter zu bevorzugen, wurde die Fluoridquelle in doppelter Menge gegenüber den Literaturbedingungen eingesetzt (Tabelle 19, Eintrag 1). Dies führte jedoch nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute.

Tabelle 19: Versuch der Optimierung der Synthese von **5** durch Variation der Reaktionsbedingungen.

Eintrag	Varierte Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	7.7 eq HF/Pyridin	37%
2	PIFA statt PIDA	12%
3	PIDPiv statt PIDA	40% ^a
4	Reaktion in THF ^b	Zersetzung
5	Zusatz von 5 eq NEt ₃	kein Umsatz

a: Zusätzlich Imin **206** in 11% Ausbeute erhalten. Reaktionszeit 16 h.

Als weitere Strategie zur Unterdrückung der Bildung von **205** wurde das elektronenärmere Reagenz PIFA verwendet (Eintrag 2). Da das hierbei entstehende Trifluoracetat im Vergleich zu Acetat viel weniger nucleophil ist, sollte der konkurrenzlose Einbau von Fluorid erfolgen. Tatsächlich wurde die Bildung eines Trifluoracetat-substituierten Nebenprodukts nicht beobachtet. Im ¹⁹F-NMR-Spektrum des Rohprodukts waren das gewünschte Produkt **5** und Trifluoressigsäure die einzigen beiden detektierten Verbindungen. Dennoch betrug die isolierte Ausbeute lediglich 12%. Die Überlegenheit von PIDA über PIFA in der oxidativen Fluorierung von *N*-Tosyl-Aniliden stimmt auch mit den Ergebnissen von Jouannetaud et al. überein.^[148]

Als Reagenz mit ähnlichen elektronischen Eigenschaften wie PIDA, aber höherem sterischen Anspruch und damit verringerter Nucleophilie wurde das entsprechende Pivaloyloxyderivat PIDPiv eingesetzt (Eintrag 3). Entgegen der Annahme wurde im Rohprodukt der Umsetzung jedoch das entsprechende Pivaloyloxy-substituierte Nebenprodukt **206** detektiert und in einer Ausbeute von 11% isoliert. Das gewünschte Produkt **5** wurde in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 40% erhalten. Bei der alternativen Durchführung der Reaktion in THF wurde innerhalb von 16 h Zersetzung des Startmaterials beobachtet (Eintrag 4).

Bei der oxidativen Dearomatisierung zur Bildung von *N*-Boc- und *N*-Acetyl-Iminen führte in der Literatur der Zusatz von NEt_3 zum Abfangen der entstehenden Essigsäure zu wesentlich erhöhten Ausbeuten (Schema 96).^[151] Beim Versuch der oxidativen Fluorierung des Anilids **200** wurde jedoch bei Zusatz von 5 eq NEt_3 kein Umsatz festgestellt (Eintrag 5). Eine Erklärung für die verringerte Reaktivität könnte die Passivierung des in Lösung vorhandenen Fluorwasserstoffs durch die quantitative Ausbildung des Säure-Base-Addukts sein.

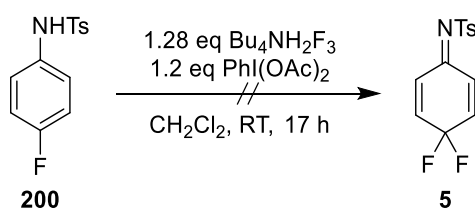
Neben der eigentlichen Reaktion wurde auch der Reaktionsabbruch, das Quenchen des im Reaktionsgemisch vorhandenen Fluorwasserstoffs, variiert. Bei der Synthese des Imins **5** wird zur Ausfällung des noch in der Reaktionsmischung vorhandenen Fluorwasserstoffs gemäß Literaturbedingungen Na_2CO_3 als Feststoff hinzugefügt. Durch die alternative Verwendung von CaH_2 , welches mit Fluorid das schwerlösliche CaF_2 bildet (Tabelle 20, Eintrag 1), wurde jedoch eine niedrigere Ausbeute von 33% erhalten. Auch wurde keine Entwicklung von Wasserstoff durch Blasenbildung beobachtet. Beim Reaktionsabbruch mit HDMS, welches Fluorid in Form von TMSF bindet (Eintrag 2), wurden nur sehr geringe Mengen des Produkts isoliert.

Tabelle 20: Versuch der Optimierung der Synthese von **5** durch Variation der Aufarbeitungsbedingungen.

Eintrag	Aufarbeitung	Ausbeute
1	CaH_2	33%
2	HMDS	6%
3	Silicagel	20%

Einen weiteren Ansatz stellt der Reaktionsabbruch durch Zugabe von Silicagel dar, bei dem das Rohprodukt als *Dryload* auf eine Silicagelsäule aufgetragen wurde (Eintrag 3). Das gewünschte Produkt wurde jedoch nur in geringer Ausbeute isoliert. Durch Rühren des isolierten Imins **5** in einer Suspension von Silicagel in CH_2Cl_2 über 24 h bei RT wurde bestätigt, dass verlängerte Kontaktzeit mit Silicagel zur Zersetzung von **5** führt.

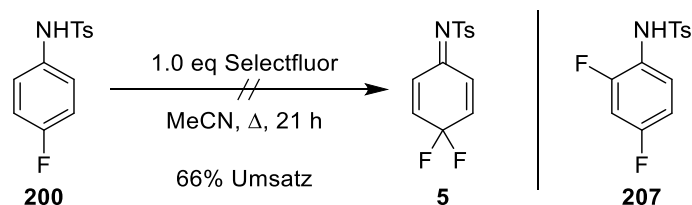
Als alternative Fluoridquelle wurde die ionische Flüssigkeit $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$ in CH_2Cl_2 als Lösungsmittel eingesetzt (Schema 90).



Schema 90: Versuch der Synthese des Imins **5** mittels der ionischen Flüssigkeit $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$ als Fluoridquelle.

Nach einer Reaktionszeit von 17 h wurde jedoch lediglich die Zersetzung des Startmaterials festgestellt.

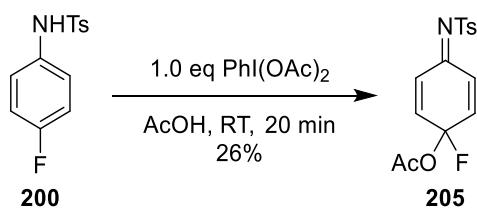
Auch eine elektrophile Fluorierung von **200** mittels Selectfluor (**194**, Schema 91) in Analogie zu den Bedingungen von Stavber et al. führte nach einer Reaktionszeit von 21 h unter Rückflussbedingungen nur zu einem Umsatz von 66%.^[145]



Schema 91: Versuch der elektrophilen Fluorierung des Anilids **200** mittels Selectfluor.

Das gewünschte Produkt **5** wurde nicht gebildet, jedoch wurde die Bildung des difluorierten Anilids **207** beobachtet.^[152] Die Bildung von **207** verläuft über einen Angriff des Nucleophils aus der *ortho*-Position an das formale F^+ -Ion. Die anschließende Deprotonierung kann entweder in gleicher Position oder am Amidstickstoff erfolgen. In letzterem Fall tautomerisiert das *in situ* gebildete Imin zurück zum Aromaten **207**. Die konkurrierende Fluorierung in *ortho*-Position beim Einsatz von Selectfluor wurde auch von Stavber et al. beschrieben.^[145]

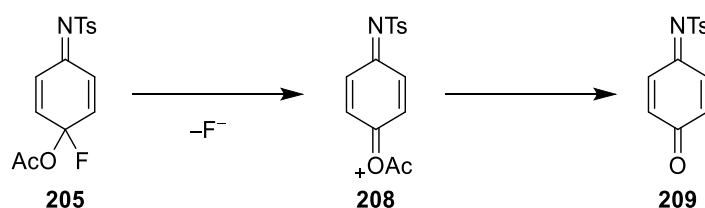
Das im Rohprodukt des Imins **5** ebenfalls vorhandene Acetoxy-substituierte Nebenprodukt **205** wurde bei der säulenchromatographischen Trennung in einer Ausbeute von 21% isoliert. Auch diese Ausbeute steht im Einklang mit dem per ^{19}F -NMR-Spektroskopie abgeschätzten Anteil von **205** am Rohprodukt der Synthese des Imins **5**. Die gezielte Herstellung des Acetoxy-imins **205** gelang zudem durch oxidative Dearomatisierung des Anilids **200** in Essigsäure als Lösungsmittel, wodurch die Identität von **205** eindeutig bestätigt wurde (Schema 92).



Schema 92: Gezielte Synthese des Imins **205**.

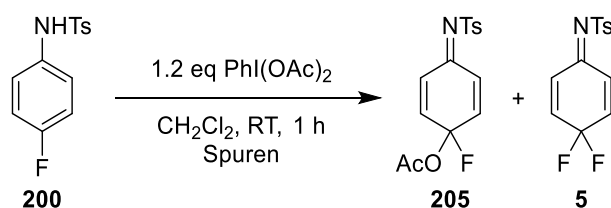
Hierbei wurden im ^{19}F -NMR-Spektrum des Rohprodukts neben **205**, welches als Hauptkomponente vorlag, ebenfalls geringe Mengen des Imins **5** zweifelsfrei nachgewiesen. Die Bildung von **5** könnte durch Defluorierung von **205** über ein *O*-acetyliertes Benzochinonmonoimin **208** (siehe Schema 93) laufen, in welchem die positive Ladung gut

stabilisiert ist, und anschließendem Wiedereinbau des freigesetzten Fluorids ins Startmaterial **200**. Die Aufreinigung per Säulenchromatographie führte gegenüber dem Rohprodukt zu großem Massenverlust, so dass **205** nur in 26% Ausbeute isoliert wurde. Damit liegt die Ausbeute in der gleichen Größenordnung wie bei der Isolierung als Nebenprodukt der Synthese von **5**. Das Eintreten anteiliger Zersetzung bei der Aufarbeitung erscheint unwahrscheinlich, da lediglich überschüssige Essigsäure unter vermindertem Druck entfernt wurde. Auch die Zersetzung des Produkts auf Silicagel erscheint fraglich, da die bei der Synthese von **5** erzielte Ausbeute von **205** nur durch nahezu quantitative Isolierung erklärt werden könnte. Dennoch ist die Zersetzung von **205** an Silicagel durch Defluorierung und anschließende Hydrolyse zum *para*-Chinonmonoimin **209** denkbar (Schema 93).



Schema 93: Möglicher Defluorierungsweg des Imins **205** über das Oxoniumion **208** unter anschließender Bildung von **209**.

Gemäß dem von Jacquesy, Karam und Jouannetaud vorgeschlagenen Mechanismus kann die gezielte Bildung des Imins **205** auch gänzlich ohne externe Acetatquelle erfolgen, ähnlich wie bei der Verwendung von $Pb(OAc)_4$, welches in Abwesenheit eines zusätzlichen Nucleophils als Oxidationsmittel und Acetatquelle fungiert.^[153] Entsprechend wurde auf CH_2Cl_2 als nicht-nucleophiles Lösungsmittel zurückgegriffen und PIDA als einziges Reagenz hinzugefügt (Schema 94).



Schema 94: Versuch der gezielten Synthese des Imins **205** ohne zusätzliche Acetatquelle.

Nach einer Reaktionszeit von 1 h wurden im ^{19}F -NMR-Spektrum des Rohprodukts trotz vollständigen Umsatzes nur Spuren der Imine **205** und **5** nachgewiesen, stattdessen war fast ausschließlich Zersetzung eingetreten. Offenbar reichen katalytische, allein aus dem Reagenz freigesetzte Mengen Essigsäure für den Fortschritt der Reaktion nicht aus.

Das durchgeführte Methodenscreening zeigte, dass zur Optimierung der Ausbeute von **5** nur geringe Anpassungen der Literaturbedingungen notwendig waren. Unter diesen leicht

modifizierten Bedingungen wurden weitere, bislang nicht literaturbekannte 4,4-Difluorcyclohexadienimine synthetisiert. Das 2-Methyl-substituierte Imin **210** (Tabelle 21, Eintrag 1) lag erwartungsgemäß ausschließlich in Form des (*E*)-Isomers vor. Im Falle des 3-Methyl-substituierten Imins **211** lag hingegen das (*Z*)-Isomer in leichtem Überschuss vor (Eintrag 2).

Tabelle 21: Synthese weiterer Difluorcyclohexadienimine.

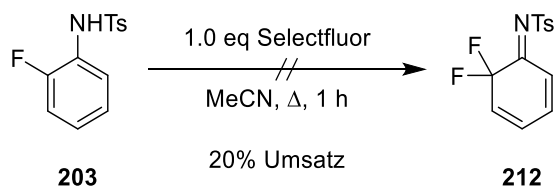
Eintrag	Edukt	R ¹	R ²	R ³	Produkt	t	(<i>E/Z</i>)-Verhältnis ^a	Ausbeute
1	201	Me	H	F		210 30 min	100:0	70%
2	202	H	Me	F		211 30 min	40:60	61%
3	203	F	H	H		212 90 min	-	0%

a: Bestimmt per ¹H-NMR.

Weiterhin wurde versucht, das 6,6-Difluorimin **212** aus dem entsprechenden Anilid **203** zu erhalten. Während zur Herstellung 6,6-disubstituierter Cyclohexa-2,4-dienone aus *ortho*-substituierten Phenolen zahlreiche Literaturbeispiele vorhanden sind, ist die Reaktion entsprechender Aza-Analoga weniger erforscht.^[153-154] Bei der Umsetzung des *ortho*-Fluoranilids **203** (Eintrag 3) wurde auch nach 90 min Reaktionszeit kein vollständiger Umsatz festgestellt. Statt der Bildung von **212** wurden per ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektrum und GC-MS lediglich verschiedene mono-, di- (z.B. **207**, siehe Schema 91) und trifluorierte Verbindungen nachgewiesen.

Im ¹⁹F-NMR-Spektrum des Rohprodukts der oxidativen Fluorierung zur Synthese von **5** wurde hingegen neben dem gewünschten Produkt kein zusätzliches Regioisomer detektiert (vgl. Abbildung 7). Der Angriff von Fluorid erfolgt bei Vorhandensein eines geeigneten dirigierenden Substituenten in *para*-Position selektiv in dieser Position. In Abwesenheit eines solchen Substituenten treten, wie am Beispiel von **203** beobachtet, offenbar Nebenreaktionen bevorzugt auf. Auch in der Literatur (vgl. Tabelle 17, Eintrag 2) wurde bei Abwesenheit eines Substituenten in *para*-Position des Startmaterials nur eine sehr geringe Ausbeute erzielt.

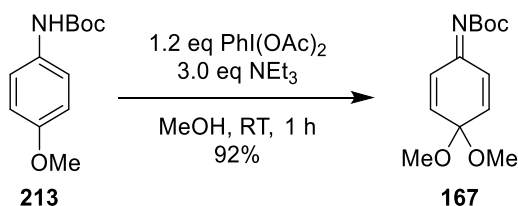
Die Verwendung des elektrophilen Fluorierungsmittels Selectfluor führte innerhalb 1 h in MeCN unter Rückflussbedingungen zu 20% Umsatz, jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Produkts **212** (Schema 95).



Schema 95: Versuch der Synthese des Imins **212** mittels Selectfluor.

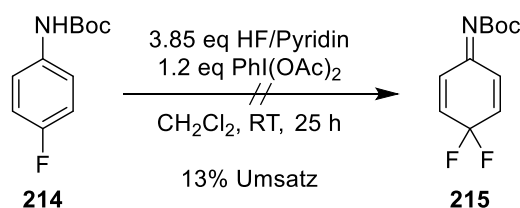
In der Literatur wurde die hohe Tendenz der *ortho*-Fluorierung von Phenolen mittels elektrophiler Fluorquelle in MeOH bereits beschrieben.^[155] Daher sollte MeOH als Lösungsmittel getestet werden, allerdings wurde erst in einem Lösungsmittelgemisch von MeOH/MeCN 6:4 unter Rückflussbedingungen eine homogene Reaktionslösung erhalten und auch nach 6 h des Rührens unter diesen Bedingungen wurde kein Umsatz festgestellt. Das Anilid **203** wurde in quantitativer Menge reisoliert.

Eine weitere Verbindungsklasse von Cyclohexadienimininen ist die der gegenüber den *N*-Tosyl-Derivaten weniger aktivierten *N*-Boc-Chinoniminketale. Die Synthese eines entsprechenden in 4-Position geminal difluorierten Derivats ist bislang nicht literaturbekannt. Entsprechend wäre dessen Einsatz als Michael-Akzeptor interessant zum Vergleich der Reaktivität mit der von **5**. Bei der Synthese des *N*-Boc-Chinoniminketals **167** mittels PIDA stellten Peddinti et al. fest, dass durch Zusatz von NEt₃ die Ausbeute von 21% auf 92% gesteigert werden konnte (Schema 96).^[151]



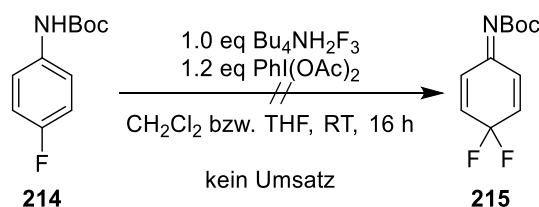
Schema 96: Synthese des *N*-Boc-Chinoniminketals **167** nach Peddinti et al.^[151]

In der eigenen Arbeit wurde versucht, das 4,4-difluorierte *N*-Boc-Imin **215** nach der Methode von Joannetaud et al. herzustellen (Schema 97). Nach einer Reaktionszeit von 25 h wurde nur ein geringer Umsatz festgestellt, das gewünschte Produkt **215** wurde nicht gebildet.


 Schema 97: Versuch der Synthese des *N*-Boc-Imins **215**.

Auch unter Zusatz von 5 eq NEt₃ in Anlehnung an die Bedingungen von Peddinti et al. kam es zu keiner Produktbildung. Vermutlich wurde durch den Zusatz von NEt₃, analog zu den Versuchen zur Synthese des Imins **5** (Tabelle 19, Eintrag 5), die Reaktivität des Fluorierungsmittels durch Ausbildung eines Säure-Base-Addukts herabgesetzt.

Als alternative Fluorquelle wurde die ionische Flüssigkeit Bu₄NH₂F₃ getestet, wobei sowohl THF als koordinierendes als auch CH₂Cl₂ als nichtkoordinierendes Lösungsmittel verwendet wurden (Schema 98).

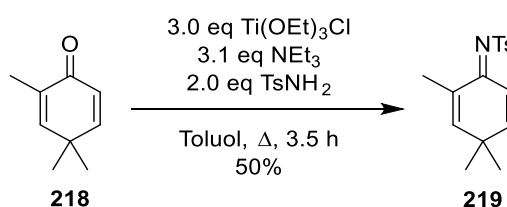

 Schema 98: Versuch der Synthese des Imins **215** mittels der ionischen Flüssigkeit Bu₄NH₂F₃ als Fluoridquelle.

Nach einer Reaktionszeit von 16 h wurde jeweils kein Umsatz beobachtet. Weitere Versuche zur Synthese des *N*-Boc-Imins **215** wurden nicht durchgeführt.

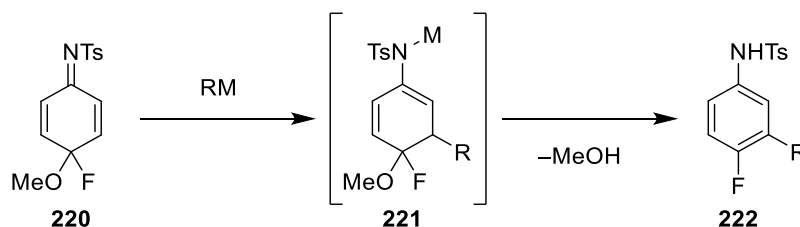
Neben in 4-Position fluorierten Cyclohexadienimininen als potenziell besonders reaktiven Michael-Akzeptoren sollte zusätzlich ein *N*-Tosylimin mit stark verringerter Elektrophilie aufgrund elektronenschiebender, sterisch anspruchsvoller Gruppen synthetisiert werden. Eine solche Zielstruktur stellt das 2,4,4-Trimethylcyclohexa-2,5-dienimin **219** dar, welches überdies als prochirales Substrat für asymmetrische 1,2-Additionen fungieren kann. Dieses Imin ist außerdem besonders stabil gegenüber Rearomatisierung, da es keine Abgangsgruppen in 4-Position aufweist. Der Zugang zum Imin **219** erfolgte durch Lewis-Säure-vermittelte Kondensation von Tosylamid mit dem entsprechenden Dienon **218**. Dieses wurde in einer dreistufigen Synthese, ausgehend von Methylvinylketon (**36**) gemäß bzw. in Anlehnung an Literaturvorschriften erhalten (Schema 99).^[156]


 Schema 99: Herstellung des Dienons **218** unter literaturbekannten Bedingungen.

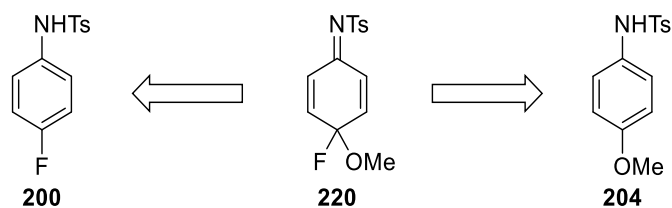
Die Methylierung des Enons **216** lieferte ein Gemisch des monomethylierten Enons **217** und des 6,6-dimethylierten Derivats. Letzteres konnte nach der Oxidation des 6-monomethylierten Enons **217** zum Dienon **218** durch Säulenchromatographie abgetrennt werden. In Anlehnung an eine in der Arbeitsgruppe von Zezschwitz entwickelten Methode wurde das Dienon **218** anschließend zum Cyclohexadienimin **219** umgesetzt, welches in 50% Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 100).^[157]


 Schema 100: Kondensation von **218** zu **219** in Anlehnung an eine Methode der eigenen Arbeitsgruppe.

Mit dem Fluor- und Methoxy-substituierten Imin **220** sollte ein Substrat synthetisiert werden, welches in 4-Position zwei Substituenten unterschiedlicher Abgangsgruppenqualität aufweist. In der im Rahmen der vorliegenden Dissertation entstandenen Bachelorarbeit von Thomas Roider wurde ein Zugang zu 4-fluorierten 3-substituierten Anilinderivaten **222** gesucht (Schema 101).^[158] Dieser sollte durch Synthese eines gemischt substituierten Imins, wie **220**, und dessen Einsatz in einer 1,4-Addition eines Metallorganyls unter *in situ*-Rearomatisierung des Metall-Aza-Enolats **221** erfolgen. Ziel hierbei war die selektive Eliminierung der mutmaßlich besseren Abgangsgruppe MeOH, während der Fluorsubstituent in *para*-Position des gebildeten Aromaten verbleiben sollte.

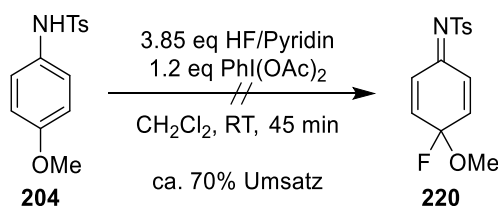

 Schema 101: Geplante Synthese 4-fluorierter 3-substituierter Anilinderivate durch 1,4-Addition eines Metallorganyls RM an das gemischt substituierte Imin **220** in der Bachelorarbeit von Roider.^[158]

Das Imin **220** ist formal durch oxidative Einführung des entsprechenden Nucleophils in **200** oder **204** zugänglich (Schema 102).



Schema 102: Mögliche synthetische Zugänge zum gemischt substituierten Imin **220**.

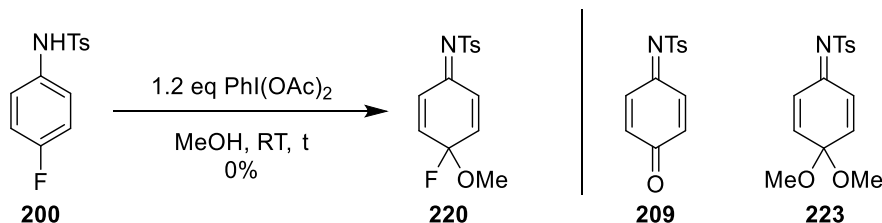
Die Ergebnisse von Joannetaud et al. zeigten für 4-Alkyl-substituierte Tosylanilide hohe Ausbeuten der entsprechenden fluorierten Cyclohexadienimine (siehe Tabelle 17). Substituenten mit positivem mesomeren Effekt, wie Alkoxygruppen, kamen dagegen in keinem Beispiel vor. In der eigenen Arbeit wurde beim Versuch der oxidativen Fluorierung des 4-Methoxyanilids **204** bei unvollständigem Umsatz ein nicht charakterisierbares, nicht-fluoriertes Produkt erhalten (Schema 103).



Schema 103: Versuch der Synthese von **220** durch oxidative Fluorierung.

Die alternative Umsetzung des fluorierten Startmaterials **200** mit PIDA in MeOH lieferte bei nahezu vollständigem Umsatz ein Rohprodukt, in dem das gewünschte Produkt **220** in geringen Mengen enthalten war (Tabelle 22, Eintrag 1). Als Hauptprodukt hatte sich jedoch das symmetrische Chinoniminketal **223** gebildet, die Bildung des Acetoxy-Imins **205** wurde nicht beobachtet.

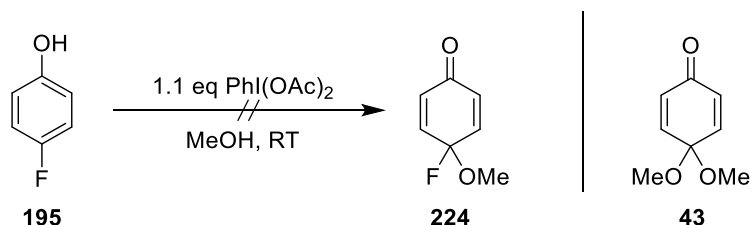
Tabelle 22: Versuch der Synthese von **219** durch oxidative Einführung von MeOH.



Eintrag	t	Aufreinigung, Ergebnis
1	2 h	Säulenchromatographie: Gemisch aus 209 und 223 erhalten.
2	3 h	Umkristallisation: 223 in 37% Ausbeute erhalten.

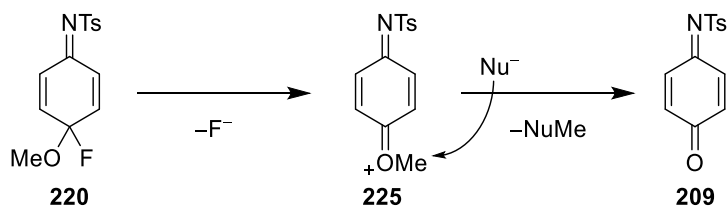
Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde ein Gemisch aus dem Chinonmonoimin **209** und **223** erhalten, wobei **209** sowohl aus **220** als auch aus **223** durch partielle Hydrolyse entstanden sein kann. Das gewünschte Produkt **220** wurde hingegen nicht erhalten. Während nach einer Reaktionszeit von 2 h nur Spuren der Zielverbindung **220** gebildet wurden, führte eine zum vollständigen Umsatz notwendige Reaktionszeit von 3 h (Eintrag 2) zur Bildung des Chinoniminketals **223** als einzigem charakterisierbaren Produkt, welches durch Umkristallisation in 37% Ausbeute isoliert wurde. Nach anteiliger Bildung von **220** führte vermutlich eine nucleophile Substitution zur Weiterreaktion zu **223**.

In der Literatur wurde eine analoge Reaktivität bereits am entsprechenden Dienon **224** beschrieben. So stellten Mitchell et al. fest, dass nach Oxidation von *para*-Fluorphenol (**195**) mit PIDA in MeOH ausschließlich das Chinonmonoketal **43** erhalten wurde (Schema 104).^[159]



Schema 104: Versuch der Darstellung des gemischt substituierten Dienons **224** nach Mitchell et al. unter Bildung des Chinonmonoketals **43**.^[159]

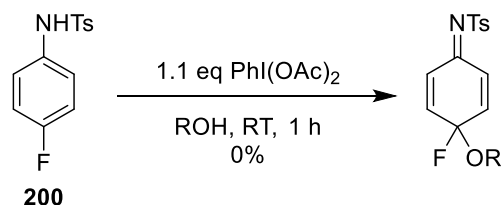
Neben partieller Hydrolyse kommt für die Bildung von **209** erneut die Defluorierung unter Ausbildung eines chinoiden Oxoniumions **225** infrage, welches durch Angriff des Nucleophils an der Methylgruppe zum *para*-Chinonmonoimin **209** reagieren kann (Schema 105).



Schema 105: Bildung von **209** durch Defluorierung von **220** und Angriff eines Nucleophils.

Ebenfalls denkbar wäre der Ablauf der gezeigten Elementarschritte in umgekehrter Reihenfolge: Durch Demethylierung der Alkoxygruppe durch ein in der Reaktionslösung enthaltenes Nucleophil im Sinne einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion könnte ein Alkoholat-Ion entstehen, welches unter Fluoridabspaltung zu **209** reagiert. Im Falle der oxidativen Einführung homologer Alkohole, wie EtOH oder gar *i*PrOH, in das Anilid **200** wäre ein nachfolgender $\text{S}_{\text{N}}2$ -Angriff erschwert, was zu einer höheren Stabilität des Produkts führen sollte.

Bei der Einführung von EtOH wurde nach einer Reaktionszeit von 1 h per ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts ein Umsatz von 80% geschätzt (Schema 106). Anteilige Zersetzung wurde beobachtet und nur geringe Mengen des gewünschten Produkts **226** und des entsprechenden Chinoniminketals wurden gebildet.



Verbindung	R	Umsatz ^a
226	Et	80%
227	<i>i</i> Pr	70%

a: abgeschätzt per ^1H -NMR-Spektrum.

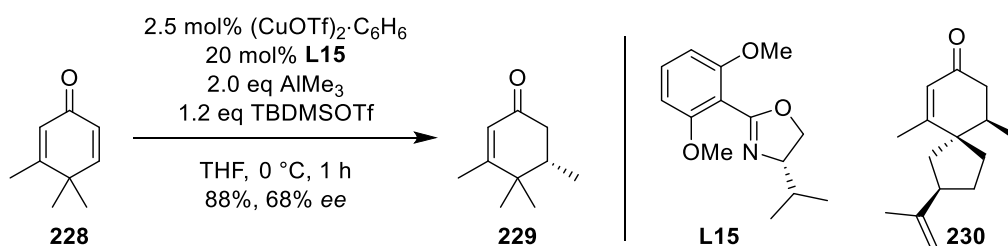
Schema 106: Versuch der Darstellung der gemischt substituierten Cyclohexadienimine **226** und **227**.

Beim Versuch der oxidativen Einführung von *i*PrOH wurden im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts nur Spuren *iso*-Propoxy-substituierter Verbindungen detektiert, wobei auch hier unklar blieb, wie hoch davon der Anteil des entsprechenden Chinoniminketals war. Anstelle einer säulenchromatographischen Aufreinigung wurde eine Teilmenge des Rohprodukts 45 min bei RT in CH_2Cl_2 gerührt, woraufhin bereits quantitative Zersetzung beobachtet wurde. Weitere Versuche zur Darstellung dieser Zielverbindungen wurden daher nicht unternommen.

II. Kupfer-katalysierte 1,4-Addition an Cyclohexadienimine

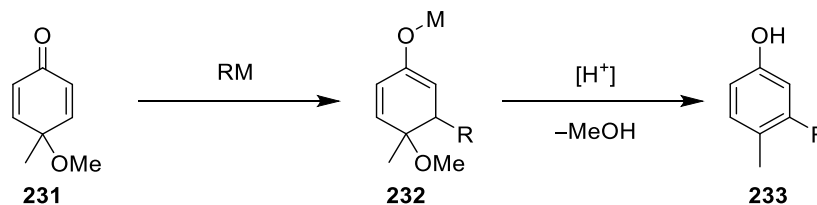
II.1 Stand der Forschung: Asymmetrische 1,4-Addition an Cyclohexadienone

Die erste enantioselective Übergangsmetall-katalysierte 1,4-Addition eines Metallorganyls an ein Cyclohexa-2,5-dienon wurde 1996 von Iwata et al. berichtet. In dieser Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von AlMe_3 an das Dienon **228** wurden mithilfe des Oxazolin-Liganden **L15** 68% *ee* erzielt (Schema 107).^[160] Diese Methode wurde später von der gleichen Arbeitsgruppe als diastereoselektive letzte Stufe zur asymmetrischen Totalsynthese des spirocyclischen Naturstoffs (–)-Solavetivon (**230**) eingesetzt.^[161]



Schema 107: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von AlMe_3 an das Dienon **228** nach Iwata et al.^[160-161]

Die von Iwata et al. untersuchten Systeme weisen durch die geminalen Methylgruppen in 4-Position eine hohe chemische Stabilität auf. Die meisten in der 1,4-Addition eingesetzten zweifach ungesättigten Michael-Akzeptoren werden jedoch durch oxidative Dearomatisierung synthetisiert (siehe Kapitel D.I.1) und tragen daher in 4-Position eine funktionelle Gruppe, die als potenzielle Abgangsgruppe fungieren kann und deren Eliminierung zu einer Rearomatisierung führt. Diese ist die bei der Addition an zweifach ungesättigte Michael-Akzeptoren am häufigsten auftretende Nebenreaktion. Ein Beispiel hierzu ist die 1,4-Addition eines metallorganischen Reagenzes (hier: RM) an 4-Methyl-4-methoxycyclohexa-2,5-dienon (**231**; Schema 108).

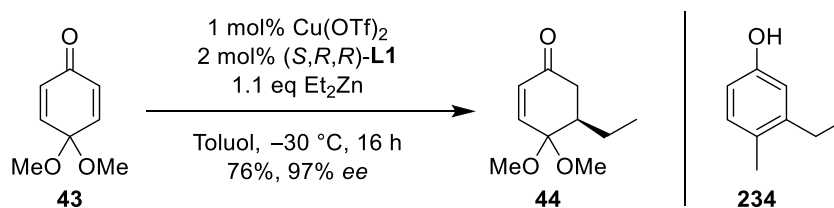


Schema 108: 1,4-Addition an das Dienon **231** und saure Aufarbeitung unter Aromatisierung zum 3,4-disubstituierten Phenol **233**.^[162]

Diese liefert das labile Metall-Enolat **232**, welches durch saure Aufarbeitung zum entsprechenden 3,4-disubstituierten Phenol **233** eliminiert.^[162] Da es sich beim Aromaten um das thermodynamisch stabilere Produkt handelt, stellt die Unterdrückung der Rearomatisierung

besondere Anforderungen an die Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen der 1,4-Addition dar.

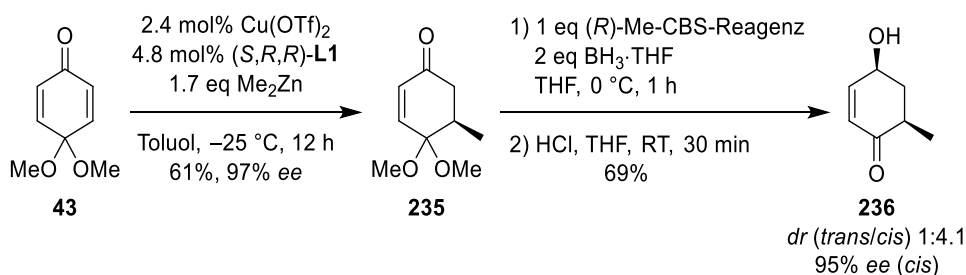
Die enantioselektive Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an Cyclohexadienone wurde bereits 1997 von Feringa et al. publiziert (siehe Einleitung, Schema 13).^[32] Bei den Substraten handelte es sich zunächst um *p*-Benzochinon-Monoketale, also Cyclohexa-2,5-dienone mit geminalen Alkoxygruppen in 4-Position. Im Falle gleicher Substituenten in 4-Position führt ein seitenselektiver Angriff eines Nucleophils in 3-Position zur Ausbildung eines einzigen Stereozentrums. Mithilfe des Katalysatorsystems Kupfer/Phosphoramiditligand wurde unter optimierten Bedingungen ein sehr hoher Enantiomerenüberschuss erzielt (Schema 109).^[163]



Schema 109: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an das Dienon **43** mittels Kupfer/Phosphoramiditligand nach Feringa et al.^[163]

Durch zügige Aufarbeitung unter wässrig-basischen Bedingungen wurde von der Bildung von nur etwa 5-10% des entsprechenden rearomatisierten Produkts **234** berichtet.^[162]

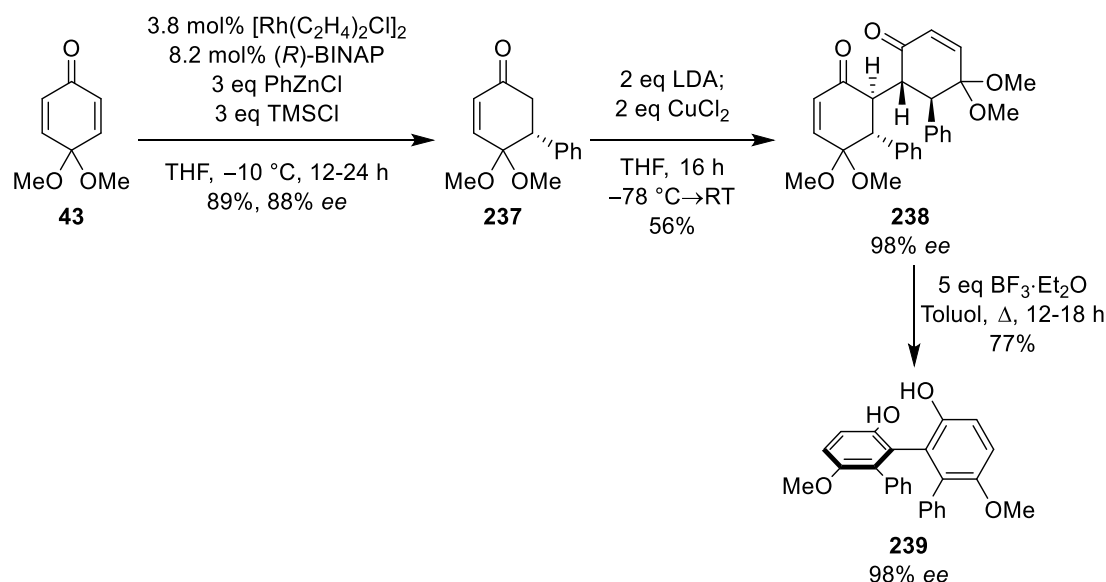
Die von Feringa et al. ausgearbeitete Methode hat längst Einzug in zahlreiche Naturstoff- und Bausteinsynthesen erhalten. So wurde kürzlich eine stereoselektive Synthese funktionalisierter Naturstoffbausteine von Bräse et al. vorgestellt (Schema 110).^[164] Je nach Enantiomer des Phosphoramiditliganden **L1** und des Corey-Bakshi-Shibata-Reagenzes (CBS) wurden nach anschließender saurer Aufarbeitung die entsprechenden Diastereomere des Cyclohexenons **236** in hoher Enantio- und zufriedenstellender Diastereoselektivität erhalten.



Schema 110: Stereoselektive Synthese funktionalisierter Cyclohexenone ausgehend vom Dienon **43** nach Bräse et al.^[164]

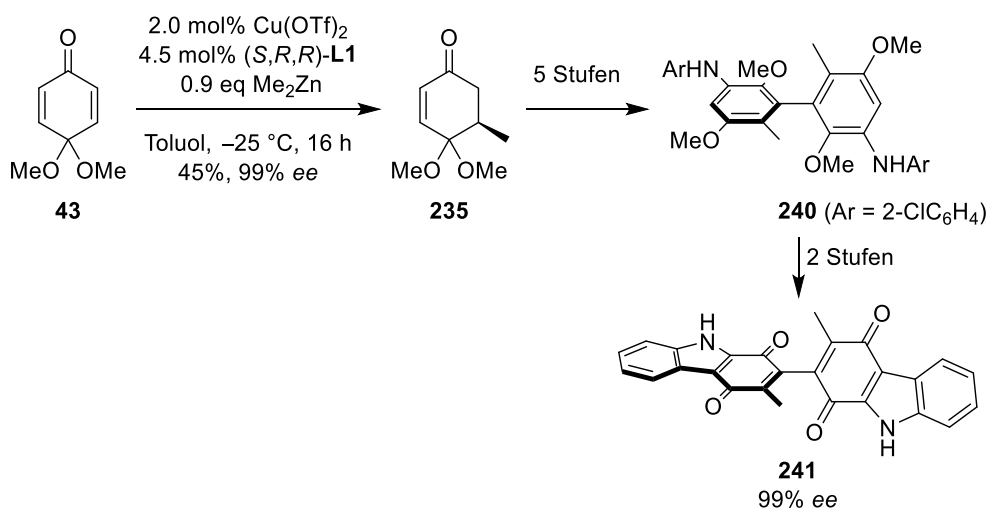
Das Benzochinonmonoketal **43** ist auch bislang eines der wenigen literaturbekannten Cyclohexadienone, für das eine Methode zur enantioselektiven Rhodium-katalysierten 1,4-Addition eines Metallorganyls beschrieben wurde. Thomson et al. addierten mittels Rhodium/BINAP in Anwesenheit von TMSCl verschiedene Arylzinkchloride in zufriedenstellender bis hoher

Enantioselektivität (Schema 111).^[165] Auffallend ist die für Rhodium-katalysierte 1,4-Additionen tiefe Reaktionstemperatur. Die erhaltenen Aryl-1,4-Addukte wurden anschließend oxidativ dimerisiert. Durch chromatographische Aufreinigung der Homodimere des entsprechenden Hauptenantomers konnte der *ee* des Dions **237** von 88% auf 98% gesteigert werden. Nach erfolgter Aromatisierung wurde unter quantitativem Chiralitätstransfer das entsprechende axial-chirale Biphenol **239** erhalten.



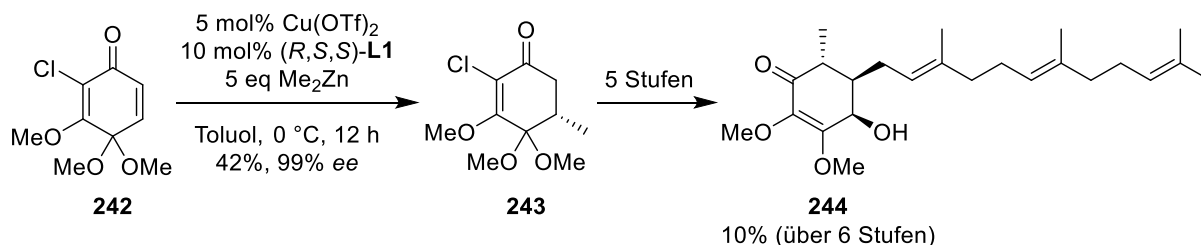
Schema 111: Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Arylzinkchloriden mit anschließender oxidativer Dimerisierung und Aromatisierung unter Chiralitätstransfer nach Thomson et al.^[165]

In der gleichen Arbeitsgruppe wurde die Reaktionssequenz aus asymmetrischer 1,4-Addition, oxidativer Dimerisierung und Aromatisierung unter Chiralitätstransfer in der enantioselektiven Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Bismurrayachinon A (**241**) angewendet.^[166]



Schema 112: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Me_2Zn mit anschließender oxidativer Dimerisierung und Aromatisierung in der Totalsynthese von Bismurrayachinon A (**241**) nach Thomson et al.^[166]

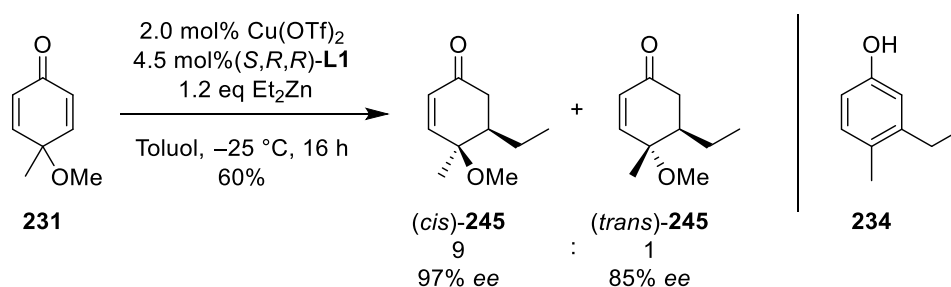
Ein 2016 publiziertes Beispiel für die Anwendung des Katalysatorsystems von Feringa et al. in der Naturstoffsynthese ist die enantioselektive Totalsynthese von (+)-Antrochinonol (**244**) von Fang et al., in der das im Enon **243** enthaltene Stereozentrum in der letzten Stufe invertiert wird (Schema 113).^[167]



Schema 113: Enantioselektive Totalsynthese von (+)-Antrochinonol (**244**) nach Fang et al.^[167]

Hervorzuheben ist hierbei die Addition des wenig reaktiven Me₂Zn^[168] an das sterisch anspruchsvolle und elektronenreiche 2,3-disubstituierte Dienon **242**, welche eine vergleichsweise hohe Reaktionstemperatur und Katalysatorbeladung erforderte.

Synthetisch noch anspruchsvollere Substrate sind zweifach ungesättigte Michael-Akzeptoren mit zwei unterschiedlichen Substituenten in 4-Position. Bei der 1,4-Addition an diese Systeme werden zwei Stereozentren in einem Schritt aufgebaut. Im Idealfall kann durch das Katalysatorsystem zusätzlich zur Seitendifferenzierung auch eine faciale Differenzierung erfolgen. Ein Beispiel hierfür ist die Umsetzung des 4-Methyl-4-Methoxy-substituierten Dienons **231** nach Feringa et al., welche mit hoher Enantio- und Diastereoselektivität erfolgte und deren 1,4-Additionsprodukt **245** in zufriedenstellender Ausbeute isoliert wurde (Schema 114).^[169]

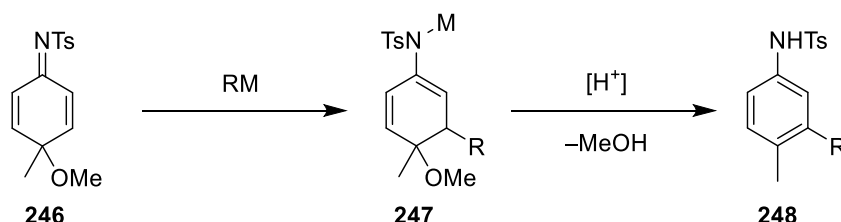


Schema 114: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et₂Zn an das Dienon **231** nach Feringa et al.^[169]

Das Enon (cis)-**245** wurde von der gleichen Arbeitsgruppe ebenfalls in einer Ausbeute von 55% diastereomerenrein isoliert.^[163] Die Diastereoselektivität der Reaktion erklären Feringa et al. mit dem dirigierenden Effekt der Methoxygruppe durch Ausbildung eines aktiven Volumens.

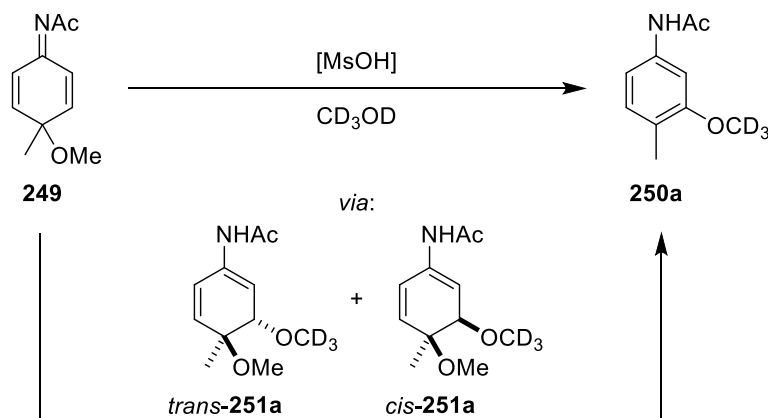
II.2 1,4-Addition von Alkylnucleophilen an 4-Methyl-4-methoxycyclohexadienimine

Viel weniger erforscht sind 1,4-Additionen an entsprechende Aza-Analoga von Cyclohexadienonen (Schema 115).



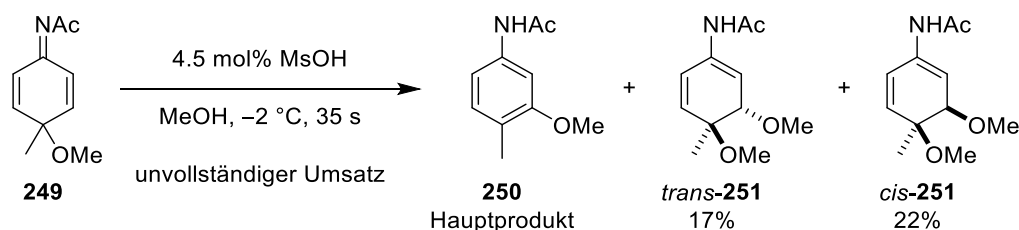
Schema 115: 1,4-Addition an das Cyclohexadienimin **246** und Rearomatisierung zum 3,4-disubstituierten Tosylanilid **248**.

Bislang sind nur wenige Produkte einer 1,4-Addition an ein Cyclohexadienimin isoliert worden. Gassman et al. untersuchten den Mechanismus der säurekatalysierten Bildung des 3-Methoxy-substituierten Acetylanilids **250** aus dem *N*-Acetylimin **249** (siehe Schema 117). Durch Reaktionsführung in deuteriertem Methanol wurde das deuterierte Derivat **250a** erhalten, woraufhin die Autoren die Bildung von **250** über eine 1,2-Verschiebung der Methoxygruppe in 4-Position ausschlossen und stattdessen eine Michael-Addition an **249** mit anschließender Eliminierung von MeOH aus dem intermediär gebildeten Enamid **251a** postulierten (Schema 116):

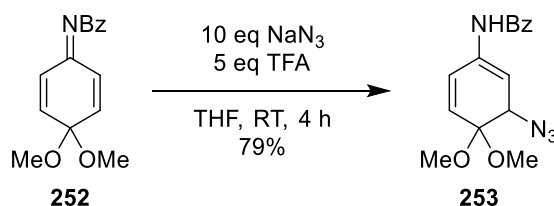


Schema 116: Michael-Addition von deuteriertem Methanol an das Imin **249** nach Gassman et al.

Zur Isolierung der postulierten Zwischenprodukte wurde die Reaktion bereits nach einer Dauer von nur 35 s abgebrochen. Nach wasserfreier Aufarbeitung wurden neben **250** die beiden Diastereomere des Michael-Additionsprodukts **251** erhalten (Schema 117).^[170]

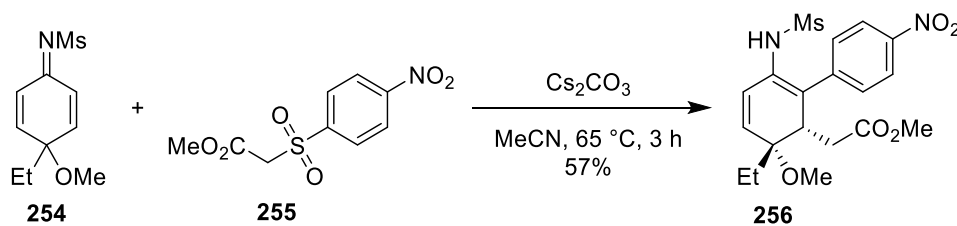

 Schema 117: Abfangen des Intermediats **251** bei der Bildung von **250** durch Addition von Methanol an das Imin **249**.^[170]

Ein weiteres Beispiel für ein isolierbares 1,4-Additionsprodukt eines Cyclohexadienimins ist die Addition eines Azidnucleophils an das *N*-Benzoyl-Chinoniminketal **252** (Schema 118).^[171]


 Schema 118: Synthese des isolierbaren Enamids **253** durch 1,4-Addition von Stickstoffwasserstoffsäure an das *N*-Benzoyl-Chinoniminketal **252**.^[171]

Das entsprechende Michael-Additionsprodukt wurde von den Autoren in Form des Enamids **253** erhalten und erwies sich als stabil genug, um durch Umkristallisation aufgereinigt zu werden.

In einer von Canesi et al. beschriebenen Tandemreaktion wurde zunächst eine Michael-Addition eines stabilisierten Carbanions an ein Cyclohexadienimin durchgeführt, gefolgt von einer Smiles-Umlagerung (Schema 119).^[172]

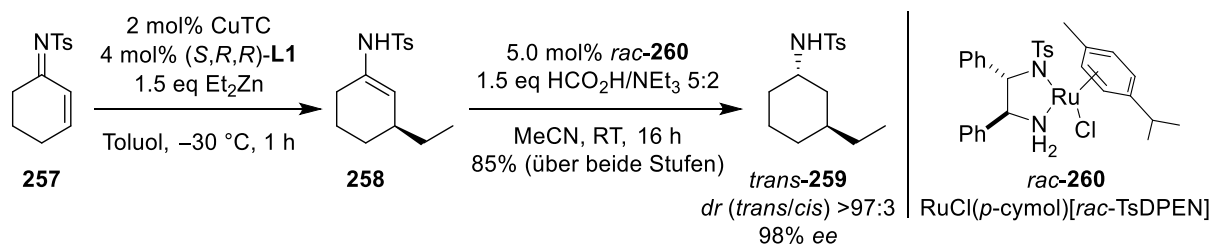

 Schema 119: Michael-Additions-Smiles-Umlagerungs-Sequenz des Imis **254** und des Nosylessigsäureesters **255** nach Canesi et al.^[172]

Das Produkt lag, vermutlich aufgrund der Ausbildung eines konjugierten Systems, in Form des Enamids **256** vor, welches jedoch im Folgeschritt zum Anilid eliminiert wurde.

In allen weiteren literaturbekannten 1,4-Additionen an Cyclohexadienimine wurde das 1,4-Addukt noch *in situ* rearomatisiert.

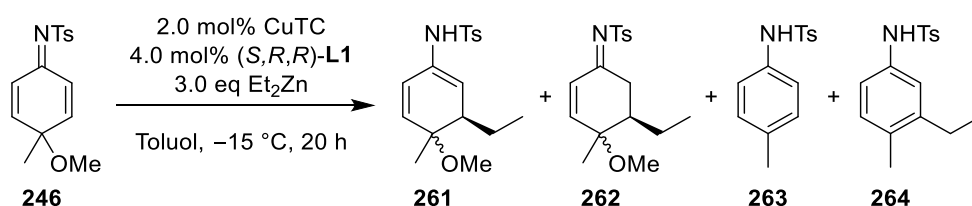
Folglich waren bislang keine asymmetrischen metallkatalysierten 1,4-Additionen an Cyclohexa-2,5-dienimine bekannt. Die asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von

Et₂Zn an *N*-Tosylcyclohex-2-enimine wurde dagegen von Westmeier beschrieben (Schema 120).^[173]



Schema 120: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et₂Zn an Cyclohexenimine und anschließende Noyori-Hydrierung nach Westmeier.^[173]

Da die hierbei entstehenden Enamide hydrolyselabil sind, wurden sie durch anschließende Noyori-Hydrierung in Cyclohexylamide überführt. Während bei der 1,4-Addition von Et₂Zn an Enone der Einfluss des verwendeten Kupfer-Salzes auf Reaktionsgeschwindigkeit und Enantioselektivität deutlich war,^[174] fiel dieser bei der 1,4-Addition an α,β -ungesättigte *N*-Tosylketimine in den Untersuchungen Westmeiers wesentlich geringer aus.^[173] Als Grund hierfür wurde von Westmeier ein nicht durch das Anion des Kupfersalzes verbrückter Katalysatorkomplex aufgeführt und eine alternative Verbrückung durch ein Sulfonamid in Anlehnung an die Arbeiten von Noyori et al. postuliert.^[175] In Anlehnung an die Ergebnisse von Westmeier wurde in der eigenen Arbeit der Ligand (*S,S,R*)-L1 und das lagerungsstabile Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat (CuTC) verwendet. Die initialen Bedingungen der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et₂Zn an das zu dem von Feringa et al. eingesetzten 4-Alkoxydienon **231** analoge Cyclohexadienin **246** sind in Schema 121 dargestellt.

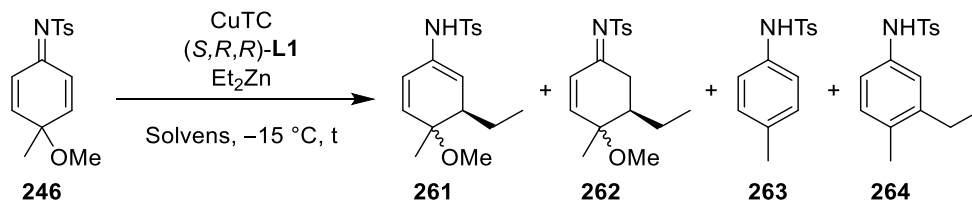


Schema 121: Initiale Bedingungen der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et₂Zn an das Imin **246**.

Der Umsatz war innerhalb von 20 h vollständig. Das Produkt lag als Gemisch des Enamids **261** und des Imins **262** im Verhältnis 9:1 vor. Überdies wurde das 3-Ethyl-substituierte Anilid **264** identifiziert, das durch Eliminierung von Methanol aus dem Produkt entstanden ist. Zudem wurde die Bildung des Anilids **263** beobachtet, welches durch reduktive Rearomatisierung des Startmaterials **246** entsteht (*vide infra*). Unter den in Schema 121 gezeigten Reaktionsbedingungen (Tabelle 23, Eintrag 1) wurden in Summe 45% der beiden Produktspezies **261**

und **262** gebildet. Als eine Möglichkeit zur Verringerung der beobachteten Nebenreaktionen wurde die Verringerung der Reagenzbeladung angesehen. Bei Verwendung von nur 1.5 eq Diethylzink (Eintrag 2) kam es nach 18 h Reaktionszeit zu unvollständigem Umsatz. Der Produktanteil betrug dennoch 51%. Gegenüber Eintrag 1 wurde außerdem ein geringerer Anteil an Nebenprodukten erhalten.

Tabelle 23: Versuche zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et₂Zn an das Imin **246**.

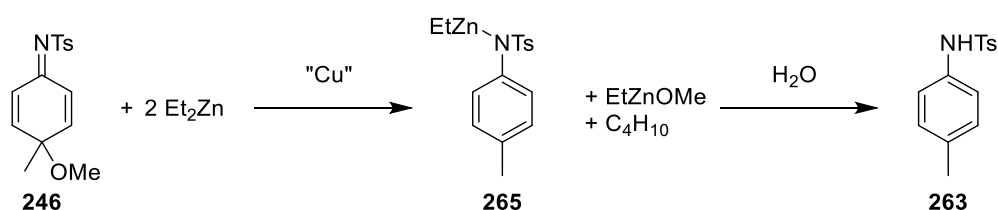


Eintrag	mol% Cu/L	t	eq Et ₂ Zn	LM	Anteil im Rohprodukt ^a				
					Edukt 246	(<i>trans/cis</i>)- 261	Imin 262	263	264
1	2.0/4.0	20 h	3.0	Toluol	-	10%/30%	5%	18%	18%
2	2.0/4.0	18 h	1.5	Toluol	15%	18%/32%	1%	9%	7%
3	5.0/10	5 h	3.0	Toluol	-	3%/27%	12%	19%	18%
4	5.0/10	2 h	2.0	THF	50%	0%/1%	-	48%	-
5	5.0/10	2 h	2.0	Et ₂ O	76%	0%/2%	2%	12%	-
6	5.0/10	2 h	2.0	CH ₂ Cl ₂	67%	1%/3%	1%	6%	3%
7 ^b	5.0/10	2 h	2.0	CH ₂ Cl ₂	45%	2%/7%	3%	11%	17%
8	-/-	5 h	2.0	Toluol	>95%	-	<1%	1%	1%

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts durch Normierung der Ts-Me-Signale. b: Reaktion bei 0 °C durchgeführt.

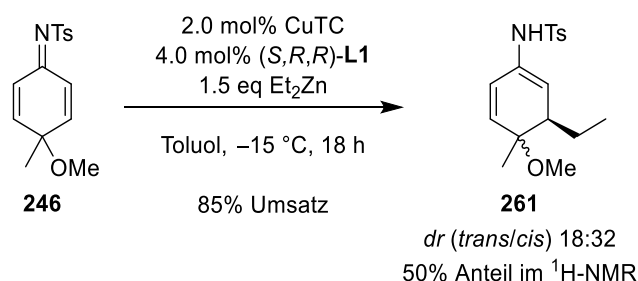
Zum Erzielen eines vollständigen Umsatzes wurde die Katalysatorbeladung auf 5.0 mol% erhöht (Eintrag 3). Der Umsatz war hier bereits innerhalb von 5 h vollständig. Der Anteil der gewünschten Produktspezies wurde gegenüber Eintrag 1 jedoch nicht gesteigert. Weiterhin wurde der Einfluss des Lösungsmittels überprüft. Bei der asymmetrischen Kupfer-katalysierten 1,4-Addition an Enone wurden in der Literatur neben Toluol auch koordinierende Lösungsmittel erfolgreich eingesetzt.^[174,176] Die Durchführung der Reaktion in THF (Eintrag 4) führte fast ausschließlich zur Bildung des Anilids **263**. Im weniger Lewis-basischen Et₂O (Eintrag 5) wurde ein noch geringerer Umsatz festgestellt. Im noch schwächer koordinierenden CH₂Cl₂ (Eintrag 6) wurden ebenfalls hauptsächlich Nebenprodukte erhalten. Auch bei Westmeier und Feringa et al. wurden in Toluol die besten Ergebnisse erzielt.^[169,173] Die Reaktion in CH₂Cl₂ wurde außerdem bei 0 °C durchgeführt (Eintrag 7). Neben einem höheren Umsatz gegenüber der Reaktion bei -15 °C wurde aber hauptsächlich eine anteilig höhere

Bildung des aromatisierten Produkts **264** beobachtet, was auf eine erhöhte Aromatisierungstendenz des Produkts bei höheren Temperaturen schließen lässt. Zur Überprüfung der Hintergrundreaktivität wurde die Reaktion ohne Zusatz des Katalysators durchgeführt (Eintrag 8). Hierbei wurde das eingesetzte Material in quantitativer Menge zurückerhalten. Die Bildung des Anilids **263** verläuft also unter Beteiligung des Katalysators. Als Redoxpartner zur Bildung von **263** kommen die Ethylreste im Et_2Zn infrage, die in einer oxidativen Dimerisierung zu Butan reagieren, wobei die intermediäre Bildung des Zink-Anilids **265** postuliert wird (Schema 122).



Schema 122: Postulierter Reaktionsweg zur Bildung von **263** durch oxidative Dimerisierung von Et_2Zn über das Zink-Anilid **265**.

Aus den in Tabelle 23 gezeigten Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass die Bildung von Nebenprodukten anscheinend durch einen Überschuss Et_2Zn begünstigt wird. So wurde das beste Ergebnis durch Verwendung von nur 1.5 eq Et_2Zn erzielt (Tabelle 23, Eintrag 2; Schema 123).



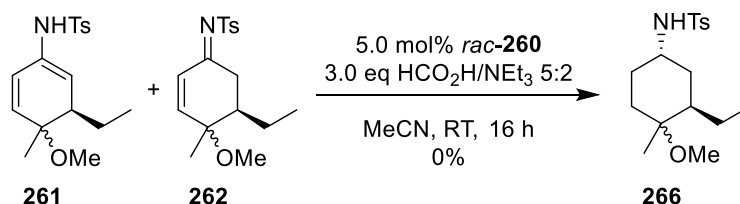
Schema 123: Optimierte Reaktionsbedingungen der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an Imin **246**.

Wie bei der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das zum Imin **246** analoge Dienon **231** von Feringa et al. (vgl. Schema 114) wurde in der eigenen Arbeit bevorzugt das *cis*-Diastereomer von **261** gebildet, wobei jedoch ein zwischen den Versuchen stark variierendes Verhältnis zwischen 1:9 (Eintrag 3) und 1:1.8 (Eintrag 2) beobachtet wurde. Daher kommt es vermutlich auch bei der 1,4-Addition an **246** zu einer Koordination der katalytisch aktiven Spezies an das Sauerstoffatom der Alkoxygruppe unter Ausbildung eines aktiven Volumens.^[169] Da in *cis*-**246** das Proton an C5 und die Methoxygruppe *anti*-periplanar angeordnet sind, könnte das Diastereomer über einen E2-Mechanismus besonders leicht zum

Aromaten **264** eliminieren. Einer hohen *cis*-Selektivität bei der Bildung von **261** steht damit die ebenfalls bevorzugte Rearomatisierung gegenüber.

Die im Vergleich mit den von Feringa et al. erhaltenen Enonen geringere Stabilität von **261** zeigte sich ebenfalls beim Versuch der Aufreinigung. Durch Säulenchromatographie an Silicagel trat anteilige Zersetzung von **261** ein. Außerdem tautomerisierte das Enamid **261** auf Silicagel zum Imin **262**. Das auf diese Weise erhaltene Imin **262** wurde als das *cis*-Diastereomer identifiziert, was die These der *cis*-selektiven Addition von Et_2Zn , analog den Ergebnissen von Feringa et al., untermauert. Vom entsprechenden *trans*-Diastereomer wurden nur sehr geringe Mengen erhalten. Die einzelnen Komponenten konnten aufgrund zu ähnlicher Polarität nicht in Reinform erhalten werden, weswegen ein Wechsel zu deaktiviertem Säulenmaterial nicht erprobt wurde. Auch die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **262** konnte aufgrund der Untrennbarkeit des Produktgemischs nicht erfolgen.

Zur Umgehung der Aufreinigung des Produktgemischs **261/262** wurde eine Noyori-Transferhydrierung des Rohprodukts durchgeführt (Schema 124). Diese Folgereaktion wurde bereits von Gebhardt und Westmeier erfolgreich verwendet, um *N*-Tosylcyclohex-1-enamide in stabilere, chromatographierbare Derivate zu überführen.^[173,177]



Schema 124: Noyori-Transferhydrierung des Rohprodukts der 1,4-Addition an das Imin **246**.

Die Bildung des Produkts **266** konnte zwar im Rohprodukt der Hydrierung nachgewiesen werden, jedoch führte die säulenchromatographische Aufreinigung nicht zum Erhalt des gewünschten Produkts.

Die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an das 4-Alkoxycyclohexadienimin **246** verlief damit unter den untersuchten Bedingungen nicht sehr chemoselektiv und beim Versuch der Aufreinigung kam es zur anteiligen Zersetzung des gewünschten Produkts **262** zu einem untrennbaren Gemisch. Auch eine der 1,4-Addition nachfolgende Derivatisierung durch Noyori-Hydrierung führte nicht zur Isolierung eines stabileren Produkts. Daher erschien eine weitere Untersuchung der 1,4-Addition an das Substrat **246** nicht sinnvoll.

II.3 1,4-Addition von Alkylnucleophilen an 4,4-Difluorcyclohexadienimine

II.3.1 Die Bedeutung fluorierter Wirkstoffe

Als alternatives Substrat für die asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn sollte das 4,4-difluorierte Cyclohexadienimin **5** verwendet werden (Abbildung 8). Dieses sollte aufgrund des elektronenziehenden Effekts der Fluorsubstituenten eine besonders hohe Elektrophilie aufweisen. Zudem sollten aufgrund der starken Kohlenstoff-Fluor-Bindung die zuvor beobachteten Nebenreaktionen der Rearomatisierung des 1,4-Additionsprodukts und des Startmaterials nicht oder nur in geringem Maße stattfinden.

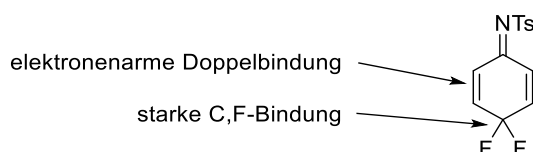


Abbildung 8: Das 4,4-Difluorcyclohexadienimin **5**.

Die in **5** enthaltenen Struktur motive des Sulfonamids und der CF_2 -Gruppe sind für die medizinische Chemie potenziell interessant. So ist die Sulfonamidgruppe mit einem Anteil von 29% die mit Abstand häufigste schwefelhaltige funktionelle Gruppe in pharmazeutischen Wirkstoffen.^[178] Obgleich Fluor in Naturstoffen nur in wenigen Ausnahmefällen enthalten ist,^[179] handelt es sich aktuell (Stand: 2016) bei 20-30% der neu zugelassenen Arzneistoffe um fluorierte Moleküle.^[180] Die Anzahl der vermarkteten fluorierten Wirkstoffe ist seit der Einführung von Fludrocortison (**267**)^[181] im Jahr 1955 (Abbildung 9) bis heute auf nahezu 150 angestiegen.^[180]

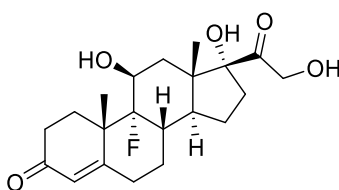


Abbildung 9: Fludrocortison (**267**), der erste fluorierte Wirkstoff.

Die hohe Verbreitung in pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen ist auf die einzigartigen Eigenschaften des Fluoratoms zurückzuführen. Durch seinen geringen van der Waals-Radius von 1.47 Å, der zwischen dem von Wasserstoff (1.20 Å) und Sauerstoff (1.57 Å) liegt, führt ein Einbau eines Fluoratoms in ein organisches Molekül kaum zu erhöhtem sterischen Anspruch.^[182] Beim Austausch einer Hydroxygruppe gegen ein Fluoratom ist jedoch zu beachten, dass die Elektronenpaare von letzterem aufgrund der hohen Elektronegativität schlechte Elektronenpaardonoren und nur schwache Wasserstoffbrückenakzeptoren sind.^[183]

Durch den elektronenziehenden Effekt, der ebenfalls aus der hohen Elektronegativität des Elements resultiert, kann durch Fluorierung die Acidität oder Basizität von Wirkstoffen moduliert werden, um beispielsweise die Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Oft hat nämlich der pK_s -Wert eines Moleküls direkten Einfluss auf seine Bindungsaffinität und die pharmakokinetischen Eigenschaften.^[184] Auf diese Weise kann auch die hydrolytische metabolische Stabilität von Wirkstoffen erhöht werden.^[185] Zusätzlich kann durch *para*-Fluorierung von Aromaten die oxidative Verstoffwechslung verlangsamt werden.^[186] Die Lipophilie eines Moleküls kann einerseits durch Monofluorierung und Trifluormethylierung gesenkt sowie andererseits durch aromatische Fluorierung und Polyfluorierung erhöht werden. Eine Erhöhung der Lipophilie resultiert aus der schlechten Polarisierbarkeit der C,F-Bindung aufgrund der nahezu perfekten Überlappung der beteiligten Orbitale.^[182] Wegen des tief liegenden σ^*_{C-F} -Orbitals und der damit verbundenen Möglichkeit der Hyperkonjugation können Fluorsubstituenten auch konformative Änderungen des Moleküls, wie den *gauche*-Effekt, bewirken, was einen Einfluss auf die Bindungsaffinität haben kann.

Unter den zwanzig umsatzstärksten Arzneistoffen 2016 befanden sich insgesamt vier fluoriierte Verbindungen (Abbildung 10). Dazu gehört das Kombinationspräparat, welches aus den beiden fluoriierten Verbindungen Ledipasvir (**268**) und Sofosbuvir (**269**) besteht und zur Behandlung von Hepatitis C eingesetzt wird (Platz 2), Fluticasonpropionat (**270**), welches als Kombinationspräparat mit dem nichtfluorierten Salmeterol zur Behandlung von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung vermarktet wird (Platz 16) und Sitagliptin (**271**) zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (Platz 19).^[187]

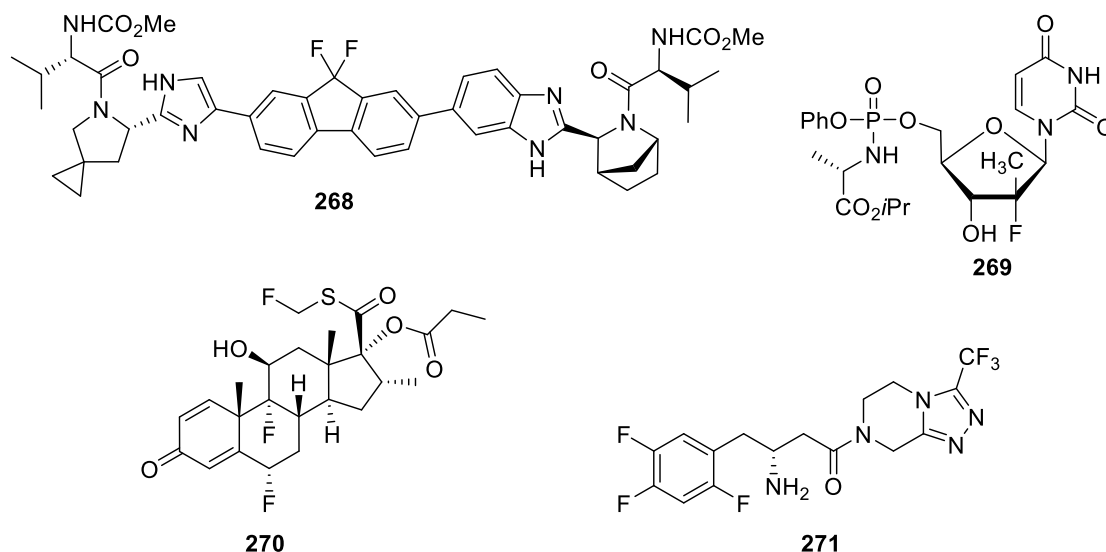
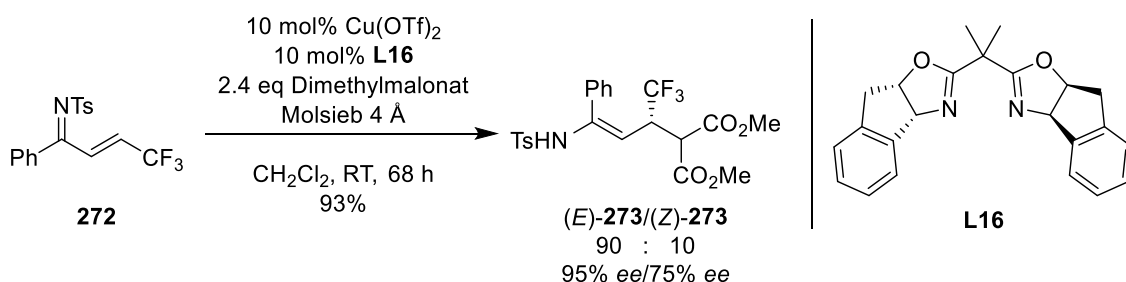


Abbildung 10: Ledipasvir/Sofosbuvir (**268/269**), Fluticasonpropionat (**270**) und Sitagliptin (**271**), die umsatzstärksten fluoriierten Wirkstoffe 2016.^[187]

Die CF₂-Gruppe in Ledipasvir dient als lipophiler Linker des zugrunde liegenden Biphenylsystems und ist gleichzeitig resistent gegenüber Oxidation.^[180,188] Obgleich Ledipasvir 2016 Bestandteil des umsatzstärksten fluorierten Präparats auf dem Markt war, treten CF₂-Gruppen (exklusive O-CF₂X) mit einer Häufigkeit von ca. 3% unter den fluorierten Strukturmotiven recht selten auf.^[189] Umso größer erscheint die Motivation, neue Synthesebausteine mittels 1,4-Addition an den CF₂-substituierten Michael-Akzeptor **5** und nachfolgende Derivatisierungen zu synthetisieren.

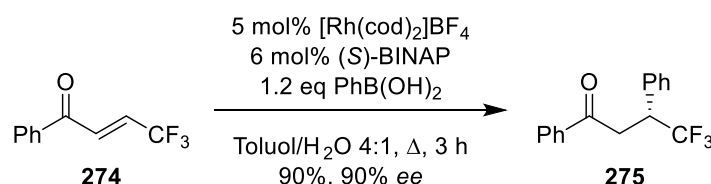
II.3.2 Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et₂Zn an das Imin **5**

In der Literatur ist bislang nur ein Beispiel für asymmetrische 1,4-Additionen an γ -fluorierte α,β -ungesättigte Imine beschrieben. Hierbei handelt es sich um die Kupfer/Bisoxazolinligand-katalysierte Michael-Addition von Dimethylmalonat an γ -trifluorierte *N*-Tosylketimine nach Blay, Pedro et al. So wurde beispielsweise bei der 1,4-Addition von Dimethylmalonat an das acyclische Imin **272** das entsprechende Enamid **273** von den Autoren in sehr hoher Ausbeute mit hoher *E/Z*-Selektivität erhalten, wobei das Hauptdiastereomer mit 95% *ee* gebildet wurde (Schema 125).^[190]



Schema 125: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Dimethylmalonat an γ -trifluorierte Imine nach Blay, Pedro et al.^[190]

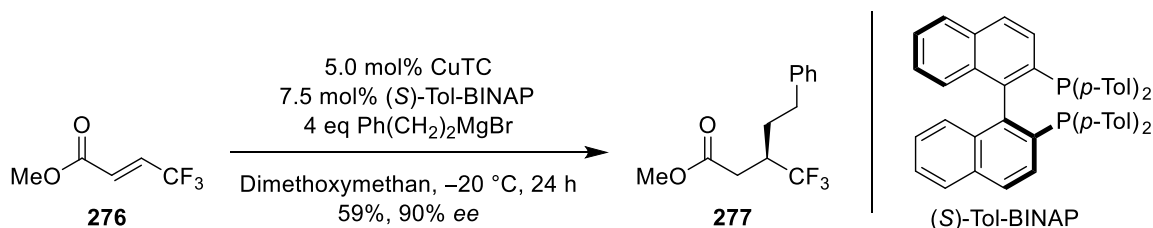
Asymmetrische 1,4-Additionen nichtstabilisierter Nucleophile an γ -fluorierte Michael-Akzeptoren sind in der Literatur bisher lediglich an acyclischen Enone in Form einzelner Beispiele, wie der Hayashi-Miyaura-Reaktion von Konno et al., beschrieben (Schema 126).^[191]



Schema 126: Hayashi-Miyaura-Reaktion an γ -fluorierte acyclische Enone nach Konno et al.^[191]

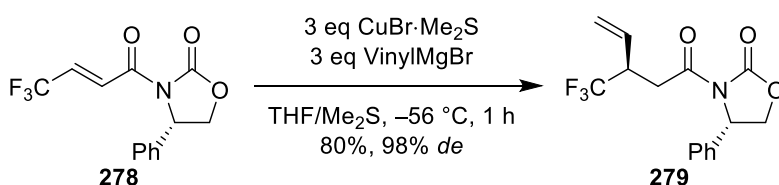
Hierbei ist zu erwähnen, dass die Reaktion unter den gleichen Bedingungen an das 4,4-difluormethylierte Derivat von **274** nur mit 74% *ee* erfolgte.

Außerdem wurde die asymmetrische Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkyl-Grignard-Reagenzien an γ -fluorierte Crotonsäureester von Xu, Loh et al. beschrieben (Schema 127).^[192]



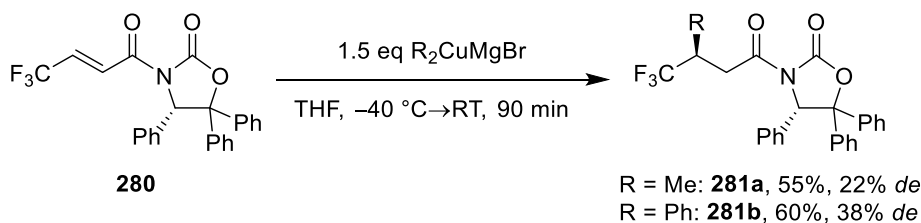
Schema 127: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkyl-Grignard-Reagenzien an γ -fluorierte Crotonsäureester nach Xu, Loh et al.^[192]

Weiterhin sind auxiliarkontrollierte Cuprat-Additionen bekannt. Hierzu gehört das Beispiel von Yamazaki et al., in dem Alkyl-, Alkenyl- und Arylreste übertragen wurden (Schema 128).^[193]



Schema 128: Diastereoselektive 1,4-Addition von Normant-Cupraten mittels Evans-Auxiliar nach Yamazaki et al.^[193]

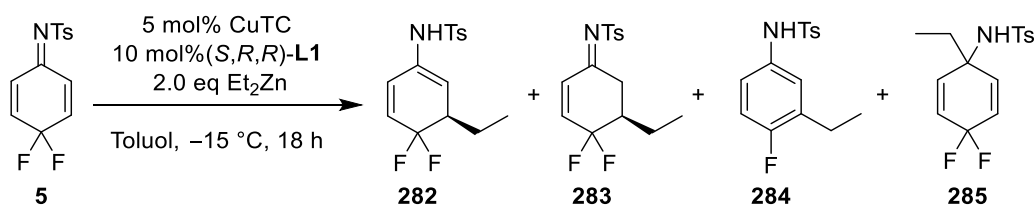
Von Marti, Seebach et al. wurden außerdem verschiedene Kombinationen von Michael-Akzeptoren und Auxiliaren in der Umsetzung mit Normant-Cupraten getestet. Hierunter befand sich auch das γ -trifluorierte Substrat **280** (Schema 129).^[194]



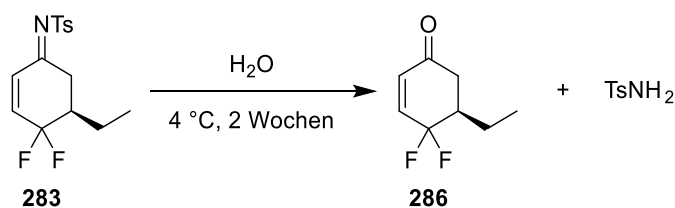
Schema 129: Diastereoselektive 1,4-Addition von Normant-Cupraten mittels SuperQuat-Auxiliar nach Marti, Seebach et al.^[194]

Die Umsetzung mit Methyl- und Phenyl-Normant-Cupraten erfolgte im Gegensatz zu Substraten mit anderen Substituenten in γ -Position nur mit geringer Diastereoselektivität. Asymmetrische 1,4-Additionen nicht-stabilisierter Nucleophile an γ -fluorierte aktivierte Imine sind dagegen bislang noch nicht literaturbekannt.

In der eigenen Arbeit wurde das Imin **5** unter den in Schema 130 gezeigten Bedingungen in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn umgesetzt, welche in Anlehnung an die Umsetzung des 4-Methoxycyclohexadienimins **246** gewählt wurden (vgl. Tabelle 23).


 Schema 130: Initiale Bedingungen der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **5**.

Der Umsatz war innerhalb von 18 h vollständig. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Gemisch bestand aus dem gewünschten Produkt, vorliegend in der Enamidform **282** und in der Iminform **283**, dem aromatisierten Produkt **284** und dem 1,2-Addukt **285**. Die Reduktion des Imins **5** zum entsprechenden Anilid **200** wurde nicht beobachtet. Eine Ausbeutenbestimmung per $^1\text{H-NMR}$ mit CH_2Ph_2 als internem Standard zeigte, dass sämtliches eingesetzte Material in Form der genannten Produkte erhalten wurde, und dass das Verhältnis der Komponenten im Rohprodukt sehr gut mit den spektroskopisch ermittelten Ausbeuten korrelierte. Mittels Aufreinigung einer Teilmenge des Rohprodukts an Silica wurde das Imin **283**, entsprechend einer Ausbeute von 18%, mit einer $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Reinheit von $>90\%$ erhalten. Der *ee* von **283** betrug 94%. Auch in diesem Fall lag das nach Säulenchromatographie erhaltene Material in Form des Imins **283** vor. Jedoch wurde nicht nur die Tautomerisierung von **282** zu **283**, sondern auch die anteilige Zersetzung des Produkts auf Silicagel beobachtet, was sich in der niedrigen Ausbeute und der nicht optimalen Reinheit des isolierten Produkts widerspiegelte. Bei den im aufgereinigten Produkt enthaltenen Verunreinigungen handelte es sich um geringe Mengen des durch Hydrolyse entstandenen entsprechenden Enons **286** und Spuren des aromatisierten Produkts **284**. Bei der Lagerung des Imins **283** im geschlossenen Gefäß bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ trat nach etwa einer Woche signifikante Hydrolyse zum entsprechenden Enon **286** und TsNH_2 ein, die nach etwa 2-3 Wochen vollständig war (Schema 131).


 Schema 131: Hydrolyse des Imins **283** zum Enon **286** unter Lagerungsbedingungen.

Eine fortschreitende Aromatisierung zum Anilid **284** trat hierbei jedoch nicht auf. Erst durch längeres Erwärmen oder starkes Erhitzen wurde fortschreitende bzw. quantitative Aromatisierung zu **284** beobachtet.

Auf dieses erste Ergebnis (Tabelle 24, Eintrag 1) aufbauend, war das Hauptziel der Reaktionsoptimierung die Unterdrückung der Aromatisierung des Produkts. Durch Senken der

Temperatur auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Eintrag 2) konnte der Anteil der Produkte **282** und **283** zwar nicht erhöht werden, eine Verringerung des Überschusses von Et_2Zn führte aber, wie auch bei der Untersuchung der 1,4-Addition an das 4-Methoxyimin **246** beobachtet, zu einer verringerten Aromatisierung des Produkts (Eintrag 3). Auch innerhalb von 30 min war der Umsatz hierbei bereits vollständig und der Produktanteil erhöhte sich auf 78%. Bei einer Verringerung der Katalysatorbeladung auf 2.0 mol% (Eintrag 4) wurde ebenfalls innerhalb von 30 min vollständiger Umsatz erzielt, wobei Produktanteil und Enantioselektivität nahezu unverändert blieben. Eine Katalysatorbeladung von nur 0.5 mol% (Eintrag 5) führte dagegen zur Abnahme von *ee* und Produktanteil. Insbesondere erhöhte sich der Anteil des 1,2-Addukts **285**. Bei der Untersuchung der Hintergrundreaktivität von **5** mit 1.1 eq Et_2Zn (Eintrag 6) erreichte die Reaktion innerhalb von 30 min einen Umsatz von 73%, der sich nach 2 h auf 96% erhöhte. Das 1,2-Addukt **285** wurde hierbei als Hauptkomponente identifiziert. Feringa et al. beschrieben, dass die untersuchten Dienone in Gegenwart von Et_2Zn keine Bildung entsprechender 1,2-Addukte zeigten.^[169] In der eigenen Arbeit wurde neben der Bildung von **285** auch eine, obgleich viel geringere, Hintergrundreaktivität der 1,4-Addition festgestellt. Das aromatisierte Produkt **284** wurde dagegen nur in Spuren gebildet.

 Tabelle 24: Optimierung der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **5**.

Eintrag	mol% Cu	mol% L1	eq Et_2Zn	t	Anteil im Rohprodukt ^a			<i>ee</i> (283) ^b	
					282+283	284	285		
1 ^c	5.0	10.0	2.0	18 h	16%+50%	32%	2%	94%	
2	5.0	10.0	2.0	3 h	58%+ 2%	37%	3%	n.b.	
3	5.0	10.0	1.2	30 min	22%+56%	20%	2%	n.b.	
4	2.0	4.0	1.2	30 min	76%+ 3%	17%	4%	93%	
5	0.5	1.0	1.2	30 min	54%+10%	10%	26%	88%	
6 ^d	-	-	1.1	30 min	12%+ 3%	1%	57%	-	
7	2.0	2.2	1.1	15 min	84%+ 2%	8%	6%	94%	
8	2.0	2.2	1.05	10 min	87%+ 3%	6%	4%	94%	
9	2.0	2.2	1.05	10 min	36%+44%	12%	8%	94%	

a: Bestimmt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Normierung der Ts-Me-Signale. b: Bestimmt per HPLC. c: Reaktion bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. d: 73% Umsatz.

Für die Kupfer/Phosphoramiditligand-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an Carbonylderivate wurde gemeinhin ein Verhältnis von Ligand zu Kupfersalz von 2:1 als ideal erachtet. Begründet wurde dies von Feringa et al. durch die Beobachtung quasi identischer Enantioselektivitäten bei der Verwendung mono- bzw. bidentater Liganden^[195] sowie durch das Auftreten nichtlinearer Effekte.^[196] NMR-spektroskopische Untersuchungen der Transmetallierungsintermediate des Kupfer/Phosphoramiditligand-Katalysatorsystems mit Et_2Zn wiesen jedoch eher auf zweikernige Kupferkomplexe mit einem L/Cu-Verhältnis von 1.5:1 hin (siehe **287** in Abbildung 11).^[197] Auch in der Praxis trat eine Verringerung des Enantiomerenüberschusses meist erst nach einer Verringerung des L/Cu-Verhältnisses auf <1.5:1 ein.^[31b]

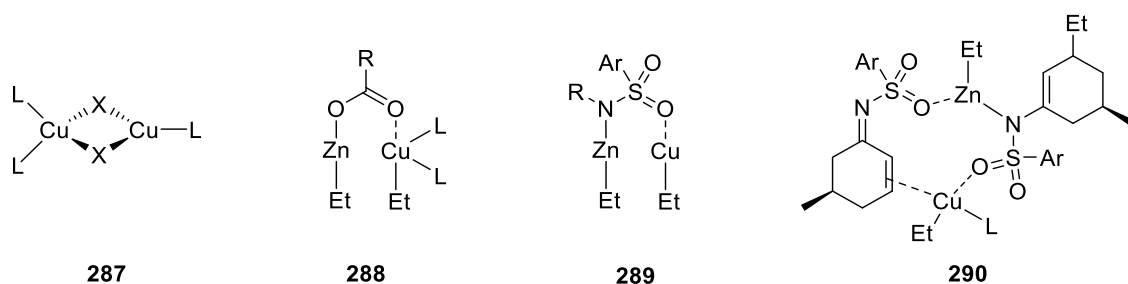
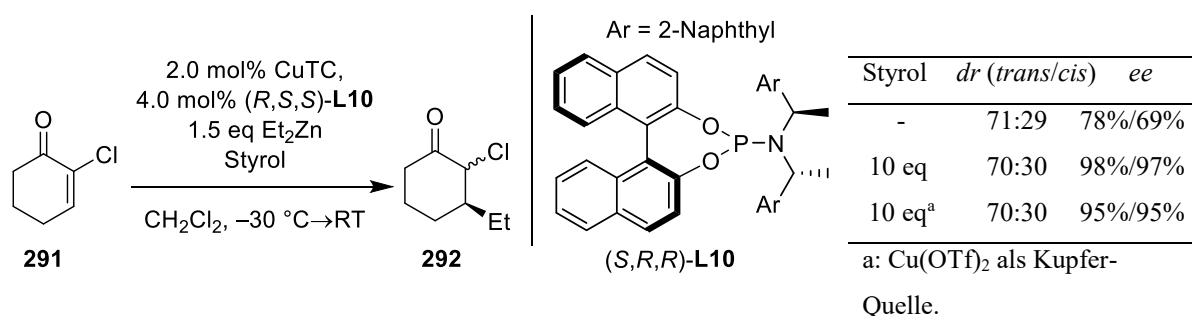


Abbildung 11: In der Literatur beschriebene Strukturen zum Vorliegen katalytisch aktiver Spezies in Kupfer-katalysierten 1,4-Additionen.^[78,174-175,197]

Neben der von Alexakis et al. postulierten verbrückenden Wirkung von Carboxylaten als Anionen des Kupfersalzes in der katalytisch aktiven Spezies (siehe **288** in Abbildung 11),^[174] wurde von Kitamura, Noyori et al. eine Aktivierung der katalytisch aktiven Spezies durch die Koordination sekundärer Sulfonamide an das Kupferzentrum postuliert (siehe **289** in Abbildung 11).^[175] Für die von ihm entwickelte Kupfer-katalysierten 1,4-Addition an α,β -ungesättigte *N*-Tosylketimine postulierte Westmeier eine ähnliche Koordination des gebildeten Zink-Aza-Enolats an die katalytisch aktive Spezies (siehe **290** in Abbildung 11).^[78] Diese Koordination könnte der Grund sein, warum die Reaktion hohe Reaktionsraten und Enantiomerenüberschüsse unabhängig vom Anion des verwendeten Kupfersalzes lieferte. Weiterhin könnte die Beteiligung des Zink-Aza-Enolats an der Koordination des Kupferzentrums das für eine effiziente Stereoiduktion notwendige L/Cu-Verhältnis auf 1:1 senken. Tatsächlich wurde in der eigenen Arbeit bei einer Senkung des L/Cu-Verhältnis auf 1.1:1 (Eintrag 7) ein unverändert hoher *ee* von 94% erhalten. Selbst bei Einsatz von 1.05 eq Et_2Zn und einer Reaktionszeit von nur 10 min (Eintrag 8) wurde vollständiger Umsatz bei einem Produktanteil von 90% und einem *ee* von 94% erhalten. Als alternative Kupfer-Quelle wurde CuCl eingesetzt (Eintrag 9), womit ebenfalls ein *ee* von 94% erzielt wurde, jedoch bei einem geringeren Produktanteil.

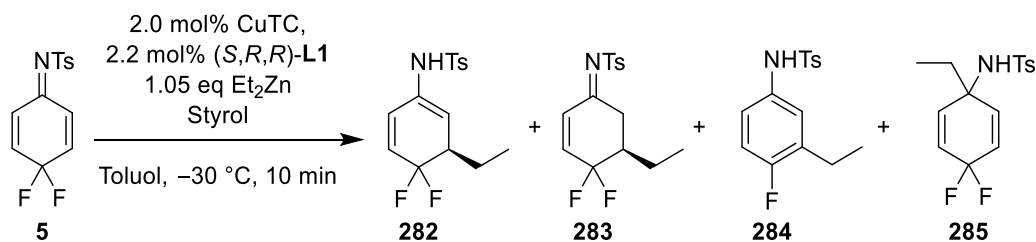
In den Arbeiten von Alexakis et al. wurde bei der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an ein 2-Halocycloalkanon eine Hintergrundreaktivität der 1,4-Addition vermutet, welche auf die Anwesenheit von Ethylradikalen im Reaktionsgemisch zurückgeführt wurde.^[176] Durch Zugabe von 10 eq Styrol konnten Alexakis et al. den Enantiomerenüberschuss der Reaktion von 78%/69% (bezogen auf das Haupt-, bzw. Minderdiastereomer) auf 98%/97% erhöhen (Schema 132). Dieser Effekt war für die Reaktionsdurchführung in CH_2Cl_2 besonders ausgeprägt.



Schema 132: Erhöhung der Enantioselektivität durch Zusatz von Styrol nach Alexakis et al.^[176]

Dass es sich bei der beobachteten Hintergrundreaktivität um einen radikalischen Prozess handelt, wurde bewiesen, indem der Reaktionsmischung statt Styrol 6 eq *i*PrI zugesetzt wurden. Dieses sollte in Gegenwart von Ethylradikalen das stabilere *iso*-Propyl-Radikal bilden, welches anschließend eine racemische 1,4-Addition eingehen sollte. Da die anteilige Bildung des racemischen *iso*-Propyl-1,4-Addukts beobachtet wurde, fungiert Styrol laut Alexakis et al. als Radikalfänger. Als eine Ursache für die Bildung von Ethylradikalen wurde die *in situ*-Reduktion der Kupferquelle beim Einsatz eines Kupfer(II)-Salzes genannt. So zeigten Alexakis et al., dass die Verwendung von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ auch unter Zusatz von 10 eq Styrol einen im Vergleich zu CuTC geringfügig niedrigeren *ee* der Reaktion zur Folge hat (Tabelle in Schema 132, letzter Eintrag). Als weitere Ursache für die Radikalbildung gaben Alexakis et al. die Reaktion von Et_2Zn mit Luftsauerstoff an. Diese wurde bereits von Bertrand et al. zur 1,4-Addition von Ethylradikalen an Cyclohexanon verwendet.^[198]

Analog der Herangehensweise von Alexakis et al. wurde der Reaktionsmischung vor der Zugabe von Et_2Zn eine definierte Menge Styrol zugesetzt (Tabelle 25). Verglichen mit den Standardbedingungen der Reaktion (Eintrag 1) verbesserte sich bei der Zugabe von 1 eq Styrol (Eintrag 2) der *ee* sich auf 96%. Bei Zugabe von 10 eq Styrol (Eintrag 3) wurde das Imin **5** sogar mit 97% *ee* gebildet.

Tabelle 25: Auswirkung der Styrolzugabe auf den *ee* der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et₂Zn an das Imin **5**.


Eintrag	eq Styrol	Anteil im Rohprodukt ^a			<i>ee</i> (283) ^b
		282 + 283	284	285	
1	-	87%+3%	6%	4%	94%
2	1	88%+3%	5%	4%	96%
3	10	84%+5%	5%	6%	97%

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts durch Normierung der Ts-Me-Signale. b: Bestimmt per HPLC.

Überraschend ist das ansonsten nahezu unveränderte Produktverhältnis. Ob es sich bei der Hintergrundreaktion der 1,4-Addition um einen radikalischen Mechanismus handelt, wurde nicht gesondert nachgewiesen, erscheint aufgrund der gezeigten Ergebnisse aber wahrscheinlich. Auf die Bildung des 1,2-Adduktes **285** hatte der Zusatz von Styrol keinen Einfluss.^[199]

Als Hauptprodukt der Kupfer-katalysierten 1,4-Addukt von Et₂Zn an das Imin **283** wurde in fast allen untersuchten Fällen das Enamid **282** erhalten. Anders als bei der Hydrolyse eines Metallanolats zum Keton, liegt das Gleichgewicht bei entsprechenden Aza-Analoga nicht unbedingt auf der Seite des Imin-Tautomers, sondern ist substratabhängig. So lagen beispielsweise auch die jeweiligen Michael-Additionsprodukte des Acetylimins **249** und des Benzoylimins **252** (Schema 117 und Schema 118) in der Enamidform vor.

Zur Durchführung eines weiteren 1,4-Additionsschritts wäre die möglichst ausschließliche Bildung des Imins **283** wünschenswert. Obgleich dieses durch säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktgemischs erhalten werden konnte, war die hierbei erzielte Ausbeute von 40-50% bei einer Reinheit des Produkts von nur >90% unbefriedigend. Aus diesem Grund wurde eine Methode zur quantitativen Tautomerisierung des im Rohprodukt enthaltenen Enamid-Anteils zum Imin **283** gesucht. In der Literatur gibt es bisher kein Beispiel zur gezielten Tautomerisierung eines Enamids zum entsprechenden Imin. Kobayashi et al. erwähnten jedoch in ihrer Beschreibung der Eigenschaften von *N*-Acetyl- und *N*-Benzoyl-Enamiden, dass diese unter Brønsted- oder Lewis-sauren Bedingungen zu den entsprechenden Iminen

tautomerisierten.^[200] Weiterhin ergab eine DFT-Studie von Wei, Chang et al., dass die Bildung des *N*-Pivaloylimins von Acetophenon (**293**) aus dem entsprechenden Enamid **294** nach einem rein bimolekularen Mechanismus aufgrund einer Aktivierungsbarriere von mindestens 46.4 kcal/mol aus energetischen Gründen unwahrscheinlich ist. Eine Hydrogencarbonat-vermittelte Tautomerisierung von *s-trans*-**294** zu (*E*)-**293** wäre mit 20.6 kcal/mol energetisch günstiger. Als reversibel wurde dagegen die Bildung von (*Z*)-**293** aus *s-cis*-**294** angesehen, da in diesem Fall eine Hydrogencarbonat-vermittelte Tautomerisierung als konzertierter Prozess mit einer Aktivierungsbarriere von nur 2.5 kcal/mol ablaufen kann und (*Z*)-**293** thermodynamisch ungünstiger ist als das entsprechende Enamid *s-cis*-**294** (Abbildung 12).^[201]

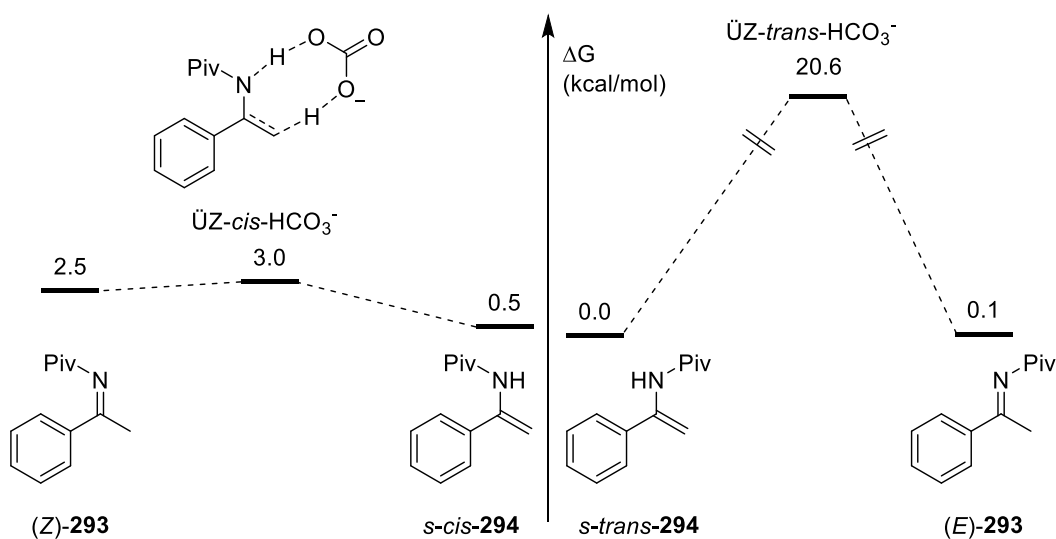


Abbildung 12: DFT-Studie zur Hydrogencarbonat-vermittelten Enamid-Imin-Tautomerisierung nach Wei, Chang et al.^[201]

Die im folgenden Abschnitt diskutierten Tautomerisierungs-Experimente beziehen sich auf das Rohprodukt der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **5**, wobei der initiale Anteil von **283** am Rohprodukt typischerweise <10% (bestimmt per ^1H -NMR-Spektroskopie) betrug. Der gesamte Produktgehalt (Summe des Anteils von **282** und **283**) des Rohproduktgemischs belief sich dabei auf 85-90%.

Eine Tautomerisierung unter thermischen Bedingungen (70 °C, Benzol- d_6 , 3 h, verfolgt per ^1H -NMR, ein Spektrum alle 10 min) zeigte die kontinuierliche Abnahme des Enamids bis unter die Empfindlichkeitsgrenze der ^1H -NMR-Spektroskopie. Nach einem leichten Anstieg über 1 h blieb der Imin-Anteil konstant, während eine kontinuierliche Zunahme des Aromaten-Anteils beobachtet wurde. Da die Ausbildung des aromatischen Systems thermodynamisch bevorzugt ist, wurde die Durchführung weiterer Versuche zur Tautomerisierung unter thermischen Bedingungen verworfen.

Nach Behandlung einer Lösung des Rohprodukts in Toluol im NMR-Maßstab mit 10 μ L TFA wurde per NMR-Spektroskopie eine geringe Zunahme des Iminanteils sowie des aromatisierten Produkts **284** beobachtet. Als mildere Alternative zu einer Säurebehandlung unter homogenen Bedingungen wurde die Filtration durch verschiedene saure und basische poröse Materialien durchgeführt (Tabelle 26).

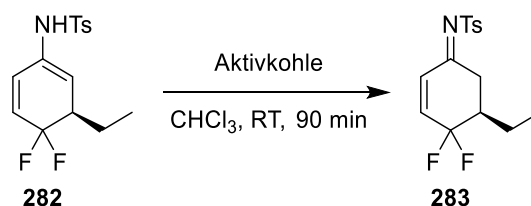
Tabelle 26: Versuch der Tautomerisierung vom Enamid **282** zum Imin **283** durch Filtration.

Eintrag	Filtrations-Bedingungen	Anteil Imin 283 ^a	Kommentar
1	Silicagel (1.5 cm)	25%	Hauptkomponente Aromat 284
2	Silicagel, sauer (HCl; 2 cm)	16%	zusätzlich 284 gebildet
3	Silicagel, sauer (Oxalsäure; 2 cm)	11%	Verhältnis nahezu unverändert
4	desakt. Silicagel (NaOAc; 1 cm)	54%	Restmenge hauptsächlich 284
5	Alox, basisch (Akt. III; 2 cm)	45%	zusätzlich Hydrolyse zu 286

a: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum nach Einengen des Filtrats.

Saure Bedingungen (Einträge 1-3) führten zur Aromatisierung des Produkts, während basische Bedingungen (Eintrag 5) auch anteilige Hydrolyse zum Enon **286** zur Folge hatten. Das beste Ergebnis wurde mit deaktiviertem Silicagel (Eintrag 4) erzielt, wobei auch hier anteilige Aromatisierung des Produkts beobachtet wurde.

Weiterhin wurde das Rohprodukt in einer Suspension von Aktivkohle in CHCl₃ gerührt. Der *ee* von **283** blieb dadurch unverändert. Als optimal wurde eine Kontaktzeit von 90 min gefunden, da bei noch längerer Dauer Hydrolyse zum Enon **286** eintrat (für Details, siehe Anhang, Tabelle D).



Schema 133: Tautomerisierung des Enamids **282** zum Imin **283** in einer Suspension von Aktivkohle.

Auf diese Weise wurde ein Restanteil des Enamids **282** von <10% erhalten, wobei nahezu keine zusätzliche Aromatisierung beobachtet wurde. Als Blindprobe wurde das Rohprodukt ohne Aktivkohle in CHCl₃ gerührt, wobei das Produktverhältnis hierbei nahezu unverändert blieb. Sowohl bei der beobachteten Tautomerisierung von **282** zu **283** durch säulenchromatographische Aufreinigung an Silicagel als bei der von Wei, Chang et al. berechneten Carbonatvermittelten Tautomerisierung des Enamids **294** zum Imin **293** handelt es sich um Brønsted-Säure-Base-Reaktionen. Daher wird vermutet, dass die beobachtete Tautomerisierung auf an

der Oberfläche der Aktivkohle adsorbierte Säurespuren zurückzuführen ist. Auch in CDCl_3 , welches bekanntermaßen Spuren von DCI enthält, wurde bei einer Kontaktzeit von 1-3 d eine fortschreitende Tautomerisierung von **282** zu **283** beobachtet. Auch hierbei wurde keine Zunahme des Anteils von **284** beobachtet. Wurde das CDCl_3 jedoch vor der Probenzubereitung mittels Filtration durch basisches Aluminiumoxid neutralisiert, wurde keine Tautomerisierung festgestellt. In einem Vergleichsexperiment wurde das gleiche Rohproduktgemisch nach definierter Lagerungsdauer in CDCl_3 ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen, wobei jeweils eine Probe in unbehandeltem CDCl_3 (Abbildung 13, linke Grafik) bzw. in neutralisiertem CDCl_3 (rechte Grafik) aufgenommen wurde.

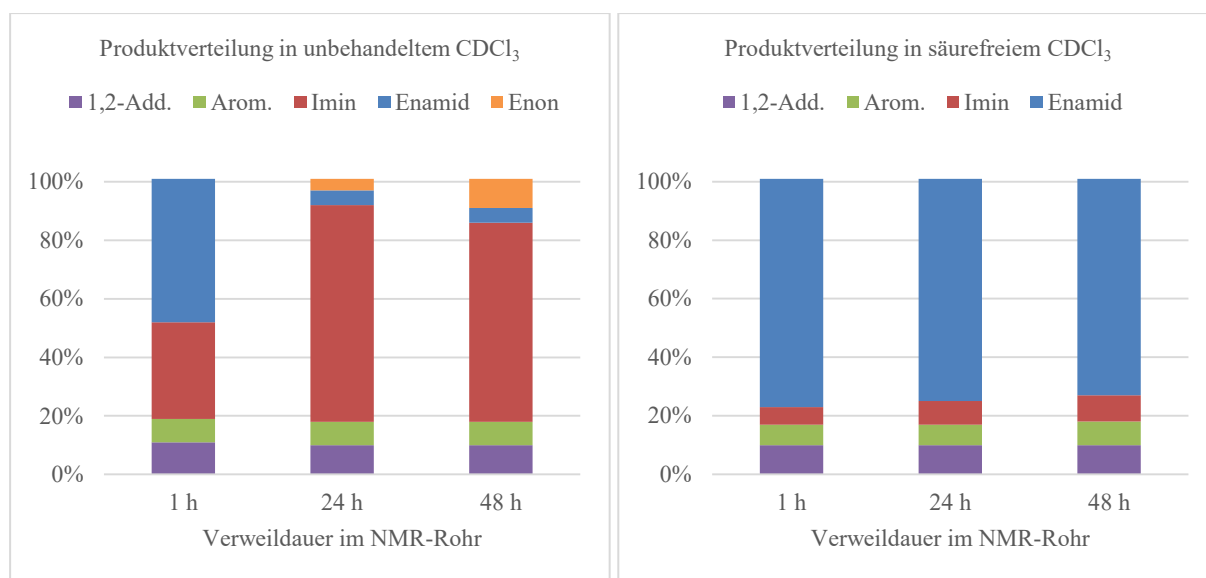
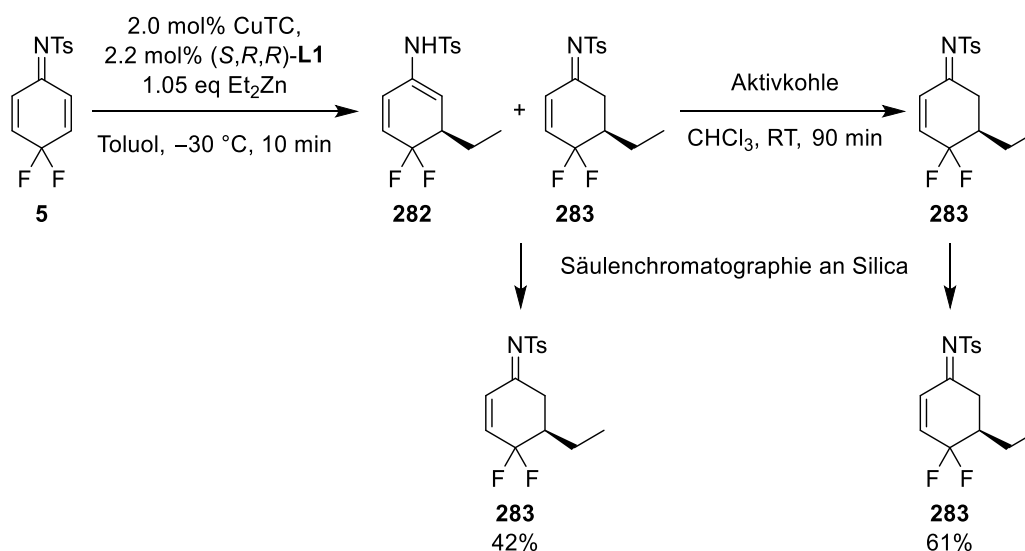


Abbildung 13: Rohproduktzusammensetzung der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **5** in Abhängigkeit von der Verweildauer der Probenlösung im NMR-Rohr, bestimmt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts in CDCl_3 , welches unfiltriert (linke Grafik) bzw. über basischem Aluminiumoxid filtriert (rechte Grafik), eingesetzt wurde.

Bei der Messung in unfiltriertem CDCl_3 fällt auf, dass bereits nach 1 h der Iminanteil mit $>30\%$ sehr hoch war. Dies ist vermutlich auf einen vergleichsweise hohen DCI -Gehalt in der verwendeten CDCl_3 -Charge zurückzuführen. Nach 24 h wurde nicht nur eine nahezu vollständige Tautomerisierung des Enamids **282** zum Imin **283** beobachtet, sondern auch beginnende Hydrolyse des Imins zum Enon **286**. Auch das frühzeitige Auftreten der Hydrolyse lag vermutlich am hohen DCI -Gehalt der CDCl_3 -Charge. Nach 48 h war der Iminanteil weiter zugunsten des Enons gesunken, wobei die weiteren Komponenten in unveränderten Anteilen vorlagen. Bei der Messung in säurefreiem CDCl_3 1 h nach der Aufarbeitung lagen lediglich 6% des Rohprodukts in der Iminform vor. Dieser Wert erhöhte sich zulasten des Enamid-Anteils

innerhalb von 24 h auf 8% und innerhalb von 48 h auf 9%. Hydrolyse zum Enon wurde währenddessen nicht beobachtet.

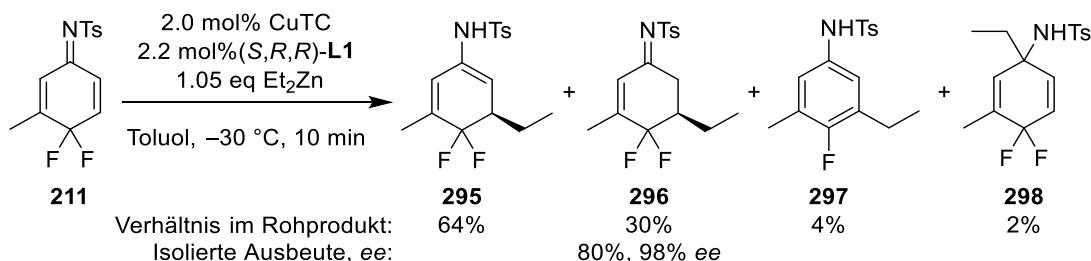
Weiterhin wurde festgestellt, dass die Ausbeute des säulenchromatographisch aufgereinigten Imins **283** auf bis zu 61% gesteigert werden konnte, wenn vor der Aufreinigung des Rohproduktgemischs zunächst die Tautomerisierung von **282** an Aktivkohle durchgeführt wurde (siehe Übersicht in Schema 134).



Schema 134: Übersicht zur Aufreinigung des Imins **283**.

II.3.3 Untersuchung der Substratbreite und übertragbarer Nucleophile

Zur Untersuchung von Substituenteneinflüssen wurde die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et₂Zn an das 3-Methyl-substituierte Imin **211** untersucht. Die Addition von Et₂Zn unter den Bedingungen, die auch für die Addition an das Imin **5** verwendet wurden, führte zur Bildung der erwarteten Produkte (Schema 135). Der Anteil der Nebenprodukte **297** und **298** von in Summe 6% war geringer als bei der entsprechenden Addition an **5**.

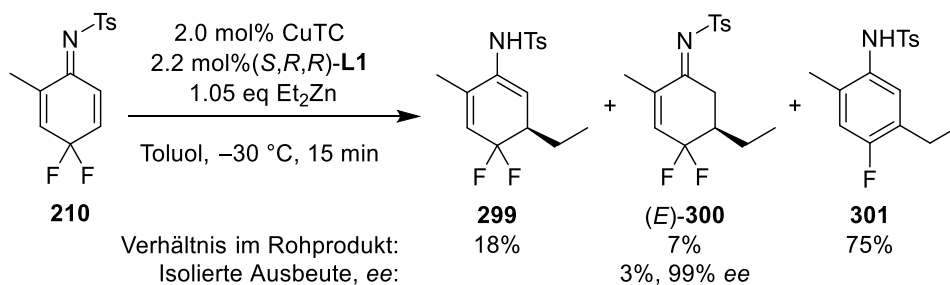


Schema 135: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et₂Zn an das Imin **211**.

Die 1,4-Addition erfolgte seitenselektiv am niedriger substituierten Kohlenstoffatom von **211**. Bemerkenswert ist hierbei, dass trotz der statistisch nur halb so hohen Wahrscheinlichkeit einer

Übertragung der Ethylgruppe gegenüber der Addition an **5** die Reaktionszeit von 10 min dennoch ausreichend war. Offenbar ist die Koordination des Substrats an den Katalysator nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Der höchste Anteil im Rohprodukt entfiel auf das Enamid **295**. Durch Aufreinigung mittels Säulenchromatographie an Silicagel wurde das Imin **296** in 80% Ausbeute erhalten. Damit ist **296** auf Silicagel wesentlich stabiler als das in 3-Position unsubstituierte Imin **283**. Alternativ lieferte die Tautomerisierung des Rohprodukts an Aktivkohle das Imin **296** in einer NMR-Ausbeute von 93%. Der im Vergleich zur Addition von Et_2Zn an Imin **5** höhere *ee* von 98% könnte durch eine rigidere Koordination an den Katalysator, bedingt durch die Methylgruppe in 3-Position, erklärt werden. Auch eine verringerte Hintergrundreaktivität durch unwahrscheinlichere Addition von Ethylradikalen aufgrund des sterischen Einflusses der Methylgruppe in 3-Position wäre denkbar. Aufgrund der bereits sehr hohen 98% *ee* wurde der Einfluss der Zugabe von Styrol jedoch nicht untersucht.

Neben **211** wurde auch das 2-Methyl-Derivat **210** eingesetzt, bei dem sich die Tosylgruppe ausschließlich auf der Seite befindet, die der 2-Methylgruppe abgewandt ist. Folglich wird der Angriff des Nucleophils auf der einen Seite durch die Methylgruppe und auf der anderen Seite durch die Tosylgruppe sterisch beeinflusst. Eine geringe Reaktivität würde also auf einen hohen sterischen Einfluss beider Gruppen hindeuten. Tatsächlich lieferte die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **210** jedoch bereits innerhalb von 15 min einen vollständigen Umsatz (Schema 136) und erfolgte damit vergleichbar schnell wie die entsprechende Addition an **5** und **211**.

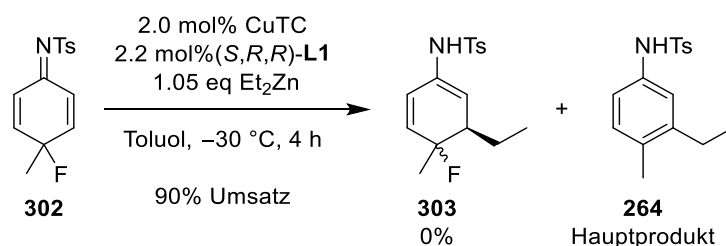


Schema 136: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **210**.

Wie bei der 1,4-Addition an das 3-Methyl-substituierte Imin **211** erfolgte der Angriff des Nucleophils regioselektiv an der unsubstituierten Seite des Substrats. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab überraschenderweise einen hohen Anteil des aromatisierten Produkts **301** von 75%. Nur geringe Anteile des Enamids **295** und des Imins **(E)-300** wurden beobachtet. Durch säulenchromatographische Aufreinigung an Silica trat weitere Zersetzung ein, wodurch das Imin **300** in einer Ausbeute von 3% mit einem

ee von 99% erhalten wurde. Auch Roider stellte im Rahmen seiner Bachelorarbeit fest, dass nach der Addition von Aryl-Normant-Cupraten an **210** quantitative Aromatisierung des 1,4-Additionsprodukts eintrat.^[158] Ein Grund für die hohe Aromatisierungstendenz könnte die Konformation des sich bildenden Zink-Aza-Enolats sein. Aufgrund des sterischen Anspruchs der Methylgruppe in 2-Position und der Tosylgruppe könnte sich die Ethylzinkgruppe am Stickstoff in räumlicher Nähe des Protons an C5 befinden. Unter Beteiligung weiterer Moleküle Et_2Zn könnte es in einer Art Elektronen-Shuttle zu einer Deprotonierung an C5 und zeitgleichen Abspaltung von Fluorid kommen. Dem steht jedoch sowohl die geringe Basizität als auch die geringe Lewis-Acidität von Et_2Zn bzw. des Zink-Aza-Enolats entgegen.

Als Substrat, welches sowohl Fluor als auch eine Methylgruppe in 4-Position trägt und daher in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn zur Bildung von Diastereomeren führen würde, wurde das Imin **302** eingesetzt (Schema 137).

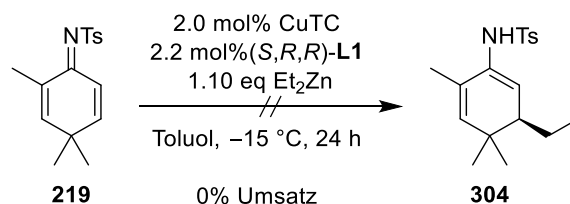


Schema 137: Versuch der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **302**.

Der Umsatz nach 4 h betrug 90%. Hieran zeigt sich die wesentlich geringere Aktivierung von **302** gegenüber **5** durch den Austausch eines Fluorsubstituenten gegen eine Methylgruppe. Neben dem Startmaterial wurde jedoch nur das aromatisierte Produkt **264** erhalten. Die geringe Stabilität von **303** überrascht insbesondere im Vergleich mit dem entsprechenden 4-Methoxyderivat **261** (siehe Schema 121), dessen Rearomatisierungsstabilität aufgrund der im Vergleich zur C,F-Bindung von **303** schwächeren C,O-Bindung geringer sein sollte. Dennoch konnte **261** im Rohprodukt der entsprechenden Reaktion nachgewiesen werden, **303** jedoch nicht. Weitere Versuche zur Umsetzung von **302** wurden aufgrund der ausgeprägten Rearomatisierungstendenz nicht unternommen.

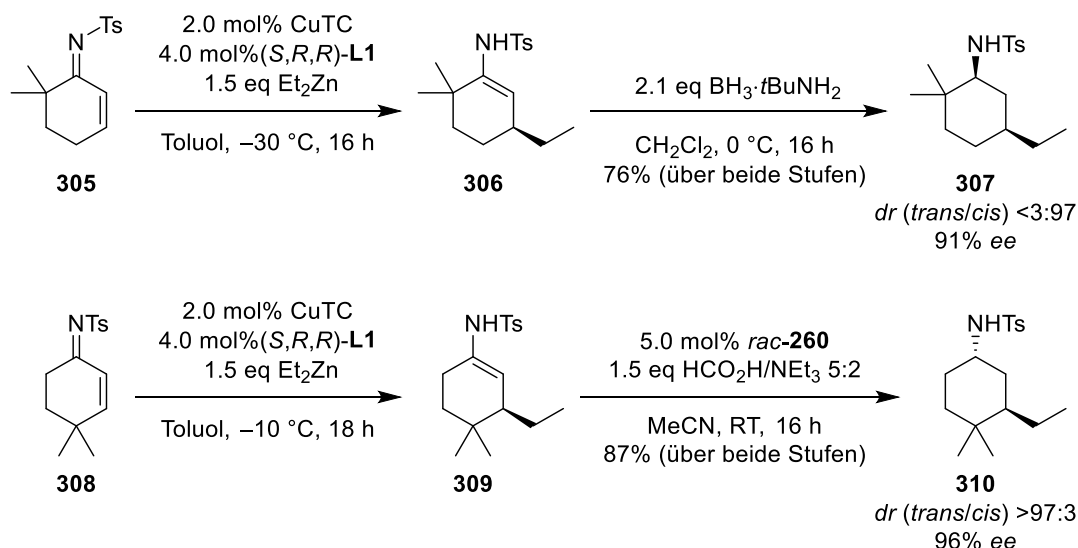
Durch die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **210** wurde gezeigt, dass wie bei dem Substrat **305** von Westmeier Reste in α -Position zur C,N-Doppelbindung toleriert wurden und die C,C-Doppelbindung auf der Seite der Tosylgruppe gegenüber dem Katalysatorsystem reaktiv ist (Schema 139 oben). Ein im Vergleich zu **302** noch weniger

elektrophiles Substrat mit zusätzlich hohem sterischen Anspruch ist das 2,4,4-Trimethyl-substituierte Imin **219** (Schema 138).



Schema 138: Versuch der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **219**.

Auch innerhalb von 24 h wurde kein Umsatz festgestellt. Dies ist insofern erstaunlich, als dass die Ergebnisse Westmeiers zeigen, dass die einfach α,β -ungesättigten Imine **305** bzw. **308** trotz sterischen Anspruchs in α -Position der C,N-Doppelbindung bzw. in 4-Position, wenn auch nach erhöhter Reaktionsdauer, vollständig umgesetzt wurden (Schema 139).^[173]



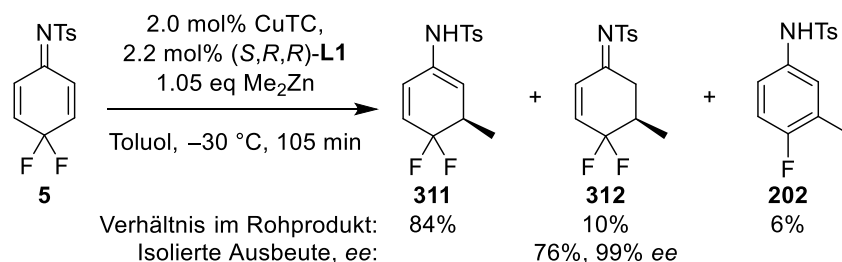
Schema 139: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an die Imine **305** bzw. **308** sowie nachfolgende Reduktion bzw.

Noyori-Hydrierung nach Westmeier.^[173]

Wahrscheinlich weist das in der eigenen Arbeit eingesetzte Imin **219** durch die Kombination aus hohem sterischen Anspruch und verminderter Elektrophilie eine zu geringe Reaktivität zur Umsetzung unter den verwendeten Reaktionsbedingungen auf.

In Natur- und Wirkstoffen werden häufiger Methyl- als Ethylgruppen angetroffen. Daher wurde die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition des wesentlich unreaktiveren Me_2Zn an das Imin **5** ebenfalls untersucht. Die im Vergleich zu Et_2Zn und höheren Homologen geringere Reaktivität von Me_2Zn wird durch die stärkere C,Zn-Bindung erklärt.^[168] Die Reaktion erfolgte unter den anhand der Addition von Et_2Zn etablierten Bedingungen. Zum Erzielen eines vollständigen

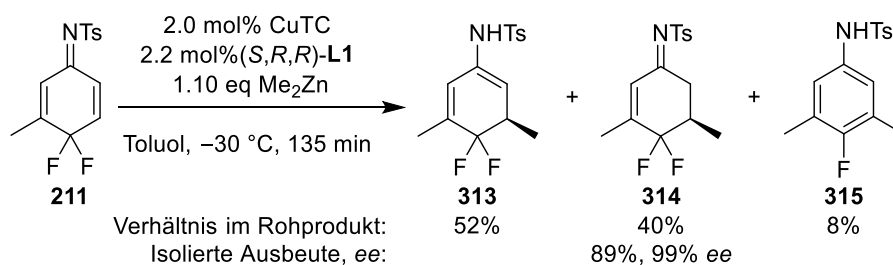
Umsatzes wurde die Reaktionszeit auf 105 min verlängert. Bei Feringa et al. sowie bei Westmeier wurde dagegen für beide Reagenzien jeweils die gleiche Reaktionszeit von 16 h bzw. 1 h verwendet.^[169,173] Die von Westmeier mit Et₂Zn erzielten Katalysatoraktivitäten (TOF) von 8900 h⁻¹ deuten jedoch darauf hin, dass ein vollständiger Umsatz mit diesem Reagenz bereits nach sehr viel kürzerer Zeit erreicht wurde.^[78] Im Rohprodukt der Umsetzung wurden das Enamid **311**, das Imin **312** sowie <10% des aromatisierten Produkts **202** erhalten (Schema 140).



Schema 140: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Me₂Zn an das Imin **5**.

Die Bildung eines entsprechenden 1,2-Addukts wurde nicht beobachtet. Eine in der Literatur beschriebene unkatalysierte 1,2-Addition von Me₂Zn an ein *N*-Sulfinylketimin, die bei 0 °C durchgeführt wurde, benötigte eine Reaktionszeit von 26 h, was die geringe Reaktivität von Me₂Zn bei tiefen Temperaturen unterstreicht.^[199] Da das Rohprodukt der in Schema 140 gezeigten Reaktion hauptsächlich als das Enamid-Tautomer **311** anfiel, wurde eine Tautomerisierung an Aktivkohle durchgeführt, wodurch **312** in einer NMR-Ausbeute von 85% erhalten wurde. Durch Aufreinigung des Rohprodukts der 1,4-Addition an Silica wurde **312** mit 99% ee in einer isolierten Ausbeute von 76% erhalten. Ein Grund für die höhere Enantioselektivität der 1,4-Addition von Me₂Zn gegenüber der von Et₂Zn ist vermutlich die fehlende Hintergrundreaktivität der 1,4-Addition, bedingt durch die geringere Tendenz von Me₂Zn zur Bildung von Alkylradikalen.

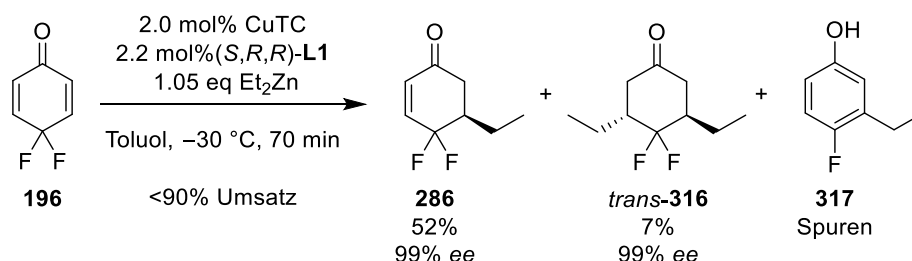
Für die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Me₂Zn an das Imin **211** musste die Stöchiometrie des Reagenzes geringfügig angepasst werden (Schema 141).



Schema 141: Optimierte Bedingungen der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Me₂Zn an das Imin **211**.

Außerdem war eine Reaktionszeit von 135 min zum vollständigen Umsatz von **211** notwendig. Wie bei der 1,4-Addition von Me_2Zn an **5**, wurde keine Bildung eines 1,2-Adduktes beobachtet. Das aufgereinigte Imin **314** wurde in einer Ausbeute von 89% erhalten. Durch Tautomerisierung des Rohprodukts an Aktivkohle wurde **314** in einer NMR-Ausbeute von 92% erhalten. Der *ee* von **314** wurde nach Hydrolyse zum entsprechenden Keton bestimmt und betrug 99%.

Nach der erfolgreichen Optimierung der asymmetrischen Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an 4,4-difluorierte Cyclohexadienimine sollte ebenfalls die Reaktivität des entsprechenden Dienons **196** untersucht werden. Aufgrund der Flüchtigkeit der gebildeten Produkte wurde die Ausbeute zunächst aus dem ^1H -NMR-Spektrum der nur bis 100 mbar eingegangenen Rohproduktlösung bestimmt (Schema 142).



Schema 142: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an 4,4-Difluorcyclohexadienon (**196**). Die angegebenen Ausbeuten wurden aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts mit CH_2Ph_2 als Standard bestimmt.

Überraschenderweise wurde neben dem Enon **286** und Spuren des Phenols **317** die Bildung des Zweifachaddukts **316** festgestellt. Der Bildung von **316** müsste die Hydrolyse des intermediären Zinkenolats vorausgegangen sein. Dies erscheint sehr unwahrscheinlich, da das ebenfalls im Reaktionsgemisch vorhandene Et_2Zn freie Protonen abfängt. Auch Feringa et al. beobachteten bei der 1,4-Addition von Et_2Zn an Dienone keine zweifache Addition (vgl. Schema 109).

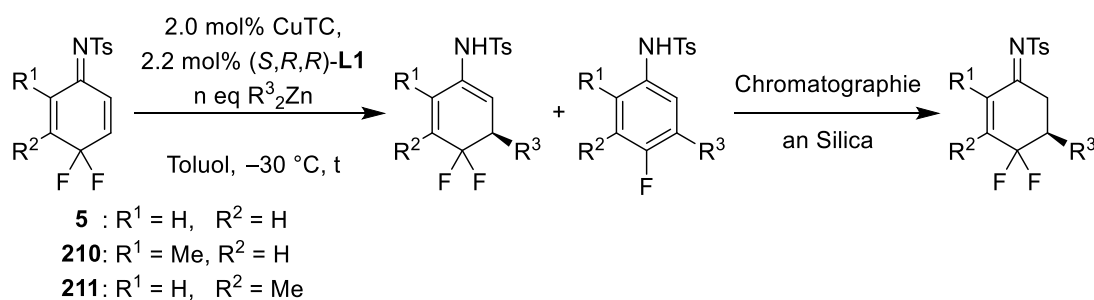
Die in der eigenen Reaktion noch vorhandene Menge des Startmaterials **196** entsprach einem Umsatz von 90%. Da jedoch keine weiteren Produkte detektiert wurden und es sich insbesondere beim Startmaterial **196** um eine leicht flüchtige Verbindung (Sublimationspunkt 75 °C bei Umgebungsdruck) handelt, könnte der Umsatz auch nur 60% betragen haben. Der Enantiomerenüberschuss von **286** und **316** betrug 99%. Die Bildung von 3-Ethyl-4-fluorphenol (**317**), wurde nur in Spuren per ^{19}F -NMR detektiert. Eine Trennung von **286** und **316** per Säulenchromatographie war nicht möglich. Durch Herausrechnen des Anteils von **316** aus dem Gemisch betrug die Ausbeute des Enons **286** nach Säule nur noch 12%. Aufgrund der

zweifachen Addition unter den beschriebenen Bedingungen und der chromatographischen Untrennbarkeit von **286** und **316** sowie den Eigenschaften des Dienons **196**, die die praktische Durchführung der Untersuchung erschweren (Tränenreizung, Hygroskopie, Flüchtigkeit), wurden keine weiteren Experimente unter Verwendung von **196** durchgeführt.

II.3.4 Zwischenfazit

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn bzw. Me_2Zn an die Imine **5**, **210** und **211** mit anschließender Aufreinigung der Produkte mittels Säulenchromatographie an Silica ist in Tabelle 27 gegeben.

Tabelle 27: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Alkylzink-Reagenzien an die Imine **5**, **210** und **211**.



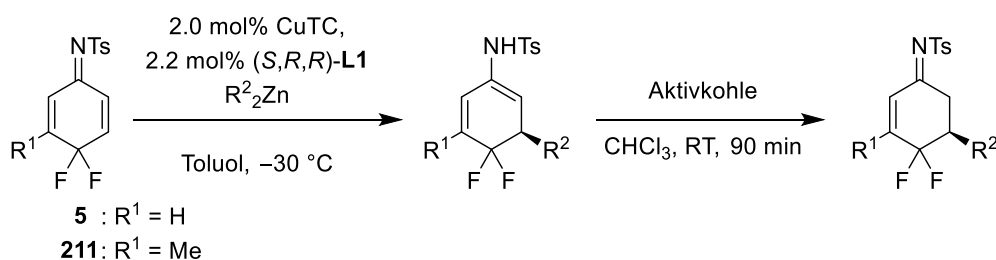
Eintrag	Substrat	Reagenz R^3_2Zn	t	Produkt	Ausbeute	ee^a
1	5	Et_2Zn , 1.05 eq	10 min	283	61% ^b	94%
2	211	Et_2Zn , 1.05 eq	10 min	296	80%	98%
3	210	Et_2Zn , 1.05 eq	15 min	300	3%	99%
4	5	Me_2Zn , 1.05 eq	105 min	312	76%	99%
5	211	Me_2Zn , 1.10 eq	135 min	314	89%	99%

a: Bestimmt per HPLC, außer Eintrag 5: Bestimmt per GC nach Hydrolyse zum entsprechenden Enon.

b: Tautomerisierung an Aktivkohle vor säulenchromatographischer Aufreinigung durchgeführt. Reinheit von **283** >90%. Enon **286** und Spuren von **284** enthalten.

Die NMR-Ausbeuten nach Tautomerisierung an Aktivkohle sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28: Tautomerisierung der Rohprodukte an Aktivkohle.



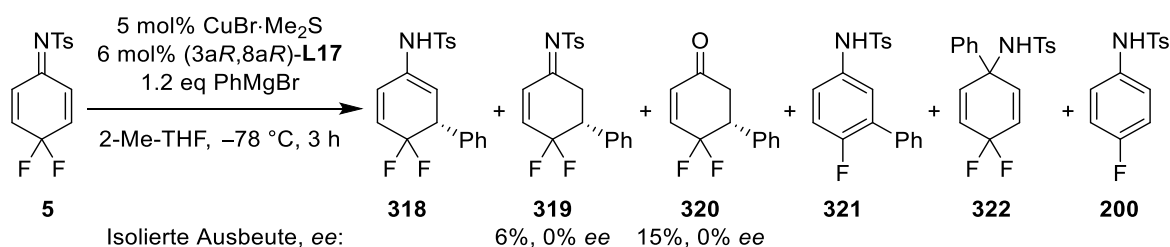
Eintrag	Substrat	Reagenz R^2_2Zn	Produkt	Ausbeute ^a
---------	----------	---------------------------------	---------	-----------------------

1	5	Et ₂ Zn	283	85%
2	211	Et ₂ Zn	296	93%
3	5	Me ₂ Zn	312	85%
4	211	Me ₂ Zn	314	92%

a: Bestimmt per ¹H-NMR mit CH₂Ph₂ als Standard.

II.3.5 Versuch der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Arylnucleophilen

Einen besonders hohen synthetischen Wert hat die asymmetrische 1,4-Addition von Arylnucleophilen. Zu den wenigen etablierten Kupfer-katalysierten Reaktionen gehört die Methode von Schmalz et al., welche BINOL- oder TADDOL-basierte Phosphin-Phosphit-Liganden sowie Grignard-Reagenzien als Nucleophile nutzt (vgl. Schema 22 in der Einleitung). Die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von PhMgBr wurde unter den Bedingungen von Schmalz et al. (Schema 143) mit dem SchmalzPhos-Liganden (3*aR*,8*aR*)-**L17** (Abbildung 14) durchgeführt.^[202] Aufgrund der Hintergrundreaktivität des Grignard-Reagenzes sehen die Reaktionsbedingungen tiefe Temperaturen und eine langsame Zugabe des Metallorganyls per Spritzenpumpe vor.



Schema 143: Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von PhMgBr unter den Bedingungen von Schmalz et al.

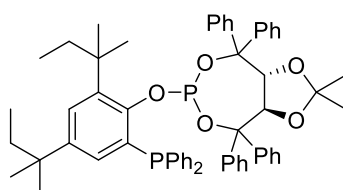


Abbildung 14: Der SchmalzPhos-Ligand (3*aR*,8*aR*)-**L17**.^[203]

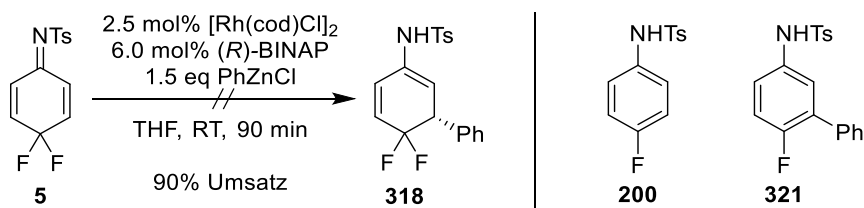
Innerhalb einer Reaktionszeit von 3 h wurde ein vollständiger Umsatz erhalten. Die gewünschten Produkte **319** und **318** lagen in einem Anteil von ca. 30% vor. Weiterhin waren das 1,2-Addukt **322**, das rearomatisierte Produkt **321**, das zum Aromaten reduzierte Startmaterial **200** und das durch Hydrolyse gebildete Enon **320** enthalten. Während der säulenchromatographischen Aufreinigung an Silicagel kam es zu weiterer Hydrolyse des Imins **319** zum Enon **320** und es wurde ein untrennbares Gemisch der beiden Verbindungen erhalten. Die isolierte Menge von **319** und **320** entspricht einer Ausbeute von 6% bzw. 15%.

Der *ee* betrug jeweils 0%. Da die Qualität der Reagenzien nicht zu beanstanden und kein experimenteller Fehler erkennbar war, wird angenommen, dass eine chirale Induktion durch den SchmalzPhos-Liganden **L17** nicht stattgefunden hat.

II.4 Rhodium-katalysierte 1,4-Addition sp^2 -hybridisierter Nucleophile und 1,2-Addition von $AlMe_3$ an 4,4-Difluorcyclohexadienimine

Die enantioselektive Übertragung sp^2 -hybridisierter Nucleophile liefert Rhodium-katalysiert gegenüber der Verwendung von Kupfer-Katalysatoren gemeinhin höhere Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse. Daher wurde die Reaktivität von Cyclohexadienimininen mit sp^2 -hybridisierten Nucleophilen in Gegenwart des Katalysatorsystems Rhodium/BINAP untersucht.

Den Ausgangspunkt bildete die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von $PhZnCl$ an das Imin **5** unter den Bedingungen von Gebhardt (Schema 144).^[204]

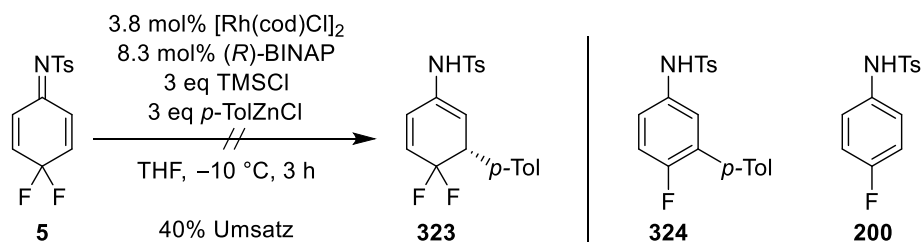


Schema 144: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von $PhZnCl$ an das Imin **5**.

Innerhalb von 90 min Reaktionszeit wurde ein nahezu vollständiger Umsatz erhalten. Als Hauptspezies hatte sich jedoch nicht das gewünschte Produkt **318**, sondern das Tosylanilid **200** gebildet. Als Redoxpartner diente offenbar der Arylrest im Metallorganyl, da ebenfalls nahezu stöchiometrische Mengen Biphenyl gebildet wurden. Es wurden lediglich Spuren des aromatisierten Produkts **321** nachgewiesen, die auf eine erfolgte 1,4-Addition hindeuteten. Zur Aktivierung des Substrats wurde die gezeigte Reaktion anschließend unter Zusatz von 2.0 eq $TMSCl$ durchgeführt. Auch hier kam es bei unvollständigem Umsatz zur Reduktion des Startmaterials. Die Reaktion wurde ebenfalls mit dem Katalysator $[Rh(cod)Cl]_2$ in Abwesenheit von $TMSCl$ durchgeführt. Durch den Dienliganden Cyclooctadien weist der Katalysator andere elektronische Eigenschaften auf, die im besten Falle die gewünschte 1,4-Addition begünstigen. Innerhalb einer Reaktionszeit von 5 h wurden jedoch erneut die Bildung des Tosylanilids **200** sowie die Zersetzung des Startmaterials beobachtet.

Die von Thomson et al. vorgestellte Rhodium-katalysierte Aryl-1,4-Addition an das Chinonmonoketal **43** erfolgt mit höherer Katalysatorbeladung, in Gegenwart von 3.0 eq $TMSCl$

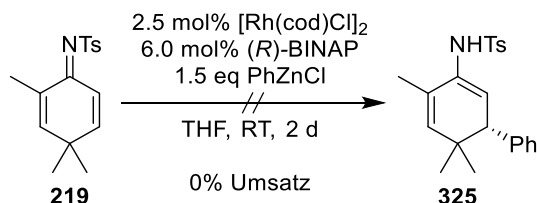
und bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (siehe Schema 111). In der eigenen Arbeit wurde auch unter diesen Bedingungen die 1,4-Addition an das Imin **5** durchgeführt (Schema 145).^[165]



Schema 145: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von *p*-TolZnCl an das Imin **5** unter den Bedingungen von Thomson et al.

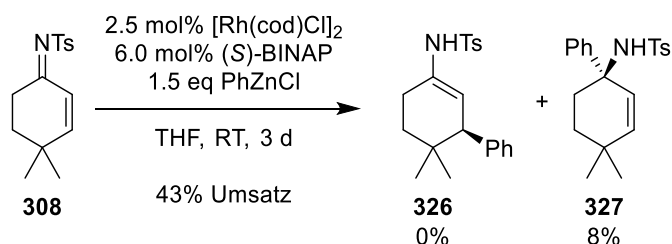
Innerhalb von 3 h betrug der Umsatz 40%. Es wurde fast ausschließlich das Tosylanilid **200** gebildet. Hinweise auf eine erfolgte 1,4-Addition lieferte erneut nur das rearomatisierte Produkt **324**, welches in Spuren gebildet wurde.

Da bei der Rhodium-katalysierten Umsetzung des Imins **5** mit PhZnCl statt einer 1,4-Addition die Reduktion des Startmaterials stattfand, wurde stattdessen das Imin **219** eingesetzt, bei dem eine Reduktion zum Aromaten unwahrscheinlich ist, da diese nur unter C,C-Bindungsspaltung ablaufen kann (Schema 146).

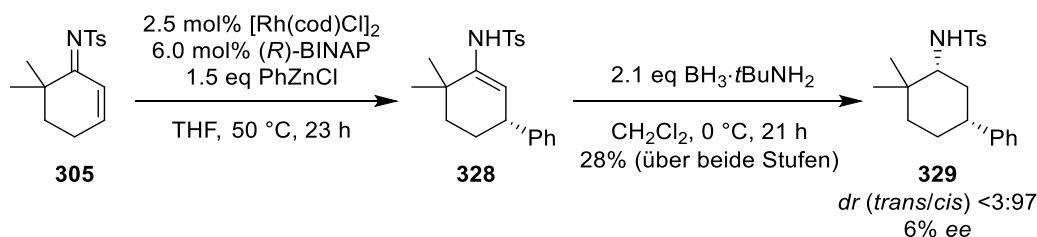


Schema 146: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von PhZnCl an das Imin **219**.

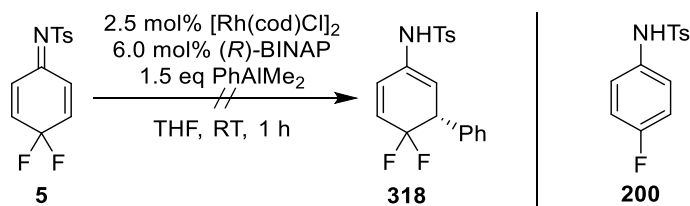
Auch innerhalb von 2 d wurde kein Umsatz beobachtet. Damit führten weder die Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn noch die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von PhZnCl zum Umsatz des Imins **219**. Die Ergebnisse von Gebhardt deuten darauf hin, dass die geminalen Methylgruppen in 4-Position sterisch zu anspruchsvoll für einen Angriff des Nucleophils sind. So wurde in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition des Imins **308** nach 3 d Reaktionszeit keine 1,4-Addition, sondern lediglich die Bildung von 8% des 1,2-Additionsprodukts **327** beobachtet (Schema 147).^[204]


 Schema 147: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von PhZnCl an das Imin **308** nach Gebhardt.^[204]

Auch die Substitution des Imins **219** in 2-Position könnte den Verlauf der 1,4-Addition erschweren. So stellte Gebhardt bei der Verwendung des α',α' -disubstituierten Imins **305** fest, dass das 1,4-Additionsprodukt **328** nach einer Reduktion mit $\text{BH}_3 \cdot t\text{BuNH}_2$ nur mit marginalem *ee* erhalten wurde (Schema 148). Als möglicher Grund wurde eine sterische Wechselwirkung zwischen der konfiguratив fixierten Tosylgruppe und einer Arylgruppe des Liganden genannt, so dass eine unzureichende Halbraumdifferenzierung erfolgt.^[205]


 Schema 148: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von PhZnCl an das Imin **305** nach Gebhardt.^[205]

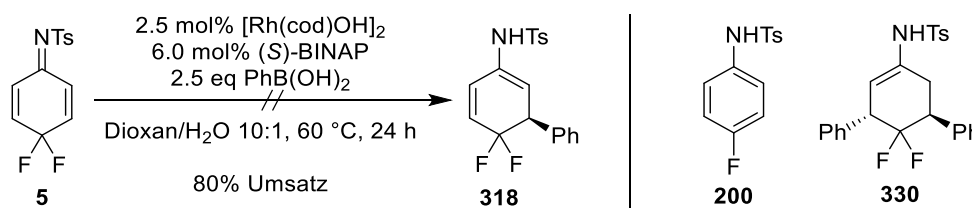
Das reaktivere Arylnucleophil PhAlMe_2 hatte sich anstelle von PhZnCl in der von Gebhardt durchgeführten asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an *N*-Tosylcyclopentenimine bewährt,^[177] und wurde daher in der Umsetzung des Imins **5** eingesetzt (Schema 149).


 Schema 149: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von PhAlMe₂ an das Imin **5**.

Bereits innerhalb von 1 h wurde ein vollständiger Umsatz festgestellt. Im Rohprodukt wurden jedoch lediglich das Tosylanilid **200** und nur geringe Mengen Biphenyl nachgewiesen. Als Redoxpartner zur Bildung von **200** fungieren damit vermutlich bevorzugt die Methylgruppen statt der Phenylgruppe des Reagenzes.

Die am häufigsten in der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an Michael-Akzeptoren eingesetzten Arylnucleophile sind Arylboronsäuren. Durch ihre Lagerstabilität, ihre im Vergleich zu anderen nichtstabilisierten Nucleophilen geringere Sauerstoff- und

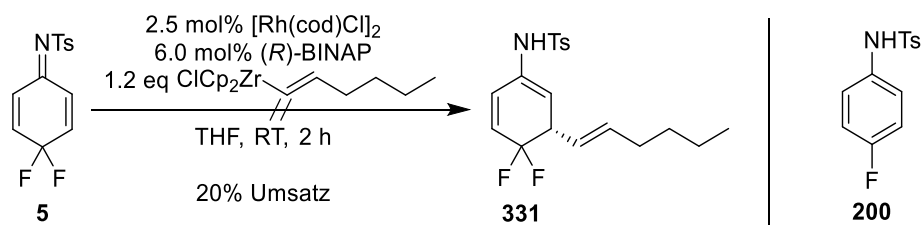
Hydrolyseempfindlichkeit sind sie besonders leicht handhabbar. Auch ist eine Vielzahl an Derivaten kommerziell erhältlich. Daher wurde das Imin **5** den Bedingungen einer Hayashi-Miyaura-Reaktion unterzogen (Schema 150).



Schema 150: Versuch der Aryladdition an das Imin **5** per Hayashi-Miyaura-Reaktion.

Das Substrat zeigte sich aber gegenüber den Reaktionsbedingungen (erhöhte Temperaturen, wasserhaltiges Lösungsmittel) nicht kompatibel. Bei einem Umsatz von 80% nach 24 h wurden nur geringe Mengen (<5%) des Produkts **318** gebildet. Stattdessen wurden das Tosylanilid **200** sowie größere Mengen TsNH₂ gebildet. Da das Produkt **318** durch *in situ*-Hydrolyse des Aza- π -Allyl-Rhodium-Komplexes bereits während der Reaktion freigesetzt wird, könnte, im Gegensatz zu den bisher betrachteten 1,4-Additionen, eine weitere 1,4-Addition noch im Reaktionsgemisch erfolgen. Die Bildung des Zweifachaddukts **330** wurde jedoch nicht beobachtet.

Weiterhin wurde die Übertragung sp^2 -hybridisierter Nucleophile mittels Alkenylzirconocenen versucht (Schema 151).

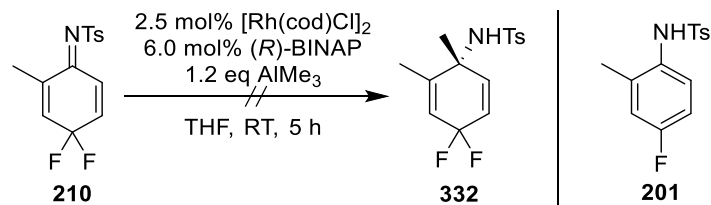


Schema 151: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition eines Alkenylzirconocens an das Imin **5**.

Die Umsetzung des Imins **5** mit Hex-(1*E*)-enylzirconocen lieferte jedoch innerhalb von 2 h lediglich 20% Umsatz. Das Anilid **200** wurde als einzige identifizierbare Verbindung gebildet neben nicht weiter charakterisierten Zersetzungsprodukten. Weitere Versuche zur 1,4-Addition von Alkenylnucleophilen an **5** wurden nicht durchgeführt.

Die erste asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von AlMe₃ an Cycloalkenone wurde 2007 durch die Arbeitsgruppe von Zezschwitz publiziert.^[206] Als Substrat wurden ebenfalls erfolgreich Cyclohexenimine eingesetzt.^[207] Mittels der noch nicht literaturbekannten Verwendung prochiraler Cyclohexadienimine, wie **210**, könnte man α -tertiäre Diallylamine

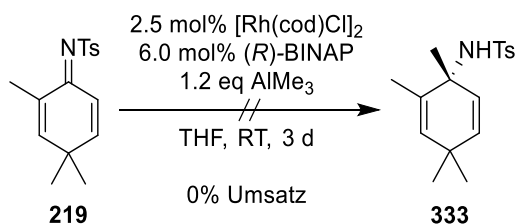
gewinnen. Während bei Cyclohexenimininen zum Erzielen einer möglichst hohen 1,2-Selektivität Et₂O als Lösungsmittel verwendet wurde, erwies sich das Imin **210** in diesem Lösungsmittel als unlöslich. Daher wurde die Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von AlMe₃ an das Imin **210** in THF untersucht (Schema 152).



Schema 152: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von AlMe₃ an das Imin **210**.

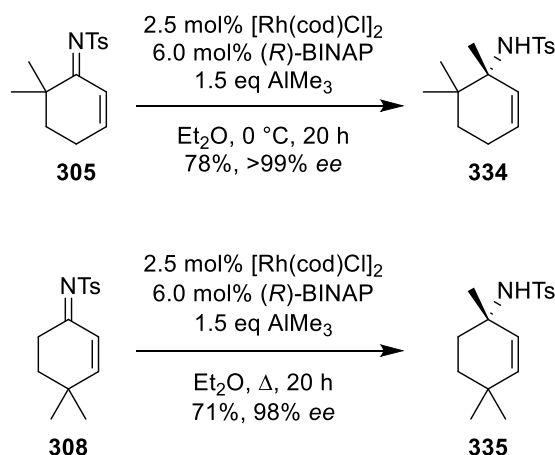
Der Umsatz war nach 5 h Reaktionszeit vollständig. Es wurde jedoch quasi ausschließlich das reduzierte Startmaterial **201** erhalten. Da keine weiteren Nebenprodukte beobachtet wurden, fungierten vermutlich auch in diesem Fall die Methylgruppen des Metallorganyls als Redoxpartner.

Zur Umgehung der Reduktion des Startmaterials wurde erneut das Imin **219** als alternatives Substrat eingesetzt (Schema 153).

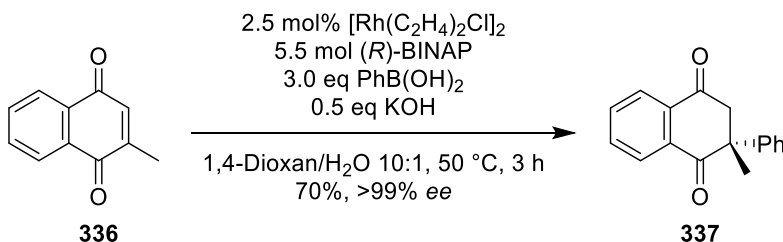


Schema 153: Versuch der Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von AlMe₃ an das Imin **219**.

Nach einer Reaktionszeit von 3 d wurde unter den gezeigten Bedingungen kein Umsatz festgestellt. In einem weiteren Ansatz wurde das Reaktionsgemisch 22 h unter Rückfluss erhitzt. Auch hier wurde das Startmaterial quantitativ zurückerhalten. Die Cyclohexenimine **305** und **308** wurden dagegen von Hirner erfolgreich umgesetzt, wobei zufriedenstellende Ausbeuten und hervorragende Enantioselektivitäten erzielt wurden (Schema 154).^[207]


 Schema 154: Rhodium-katalysierte 1,2-Addition von AlMe_3 an die Cyclohexenimine **305** und **308** nach Hirner.^[207]

Aus den hier gezeigten Ergebnissen wird deutlich, dass die 4,4-Difluorcyclohexadienimine **5** und **210** mit den auf Rhodium/BINAP transmetallierten Nucleophilen keine 1,4-Addition eingehen, sondern in einem Redoxprozess reagieren. Die Reaktivität der Substrate als 2-Elektronen-Akzeptoren kann hierbei mit der von chinoiden Systemen, wie z.B. DDQ, verglichen werden. Das besondere Redoxpotenzial der Cyclohexadienimine zeigt sich jedoch unter anderem daran, dass eine Hayashi-Miyaura-Reaktion an ein Benzochinonderivat in recht hoher Ausbeute literaturbekannt ist (Schema 155).^[208]

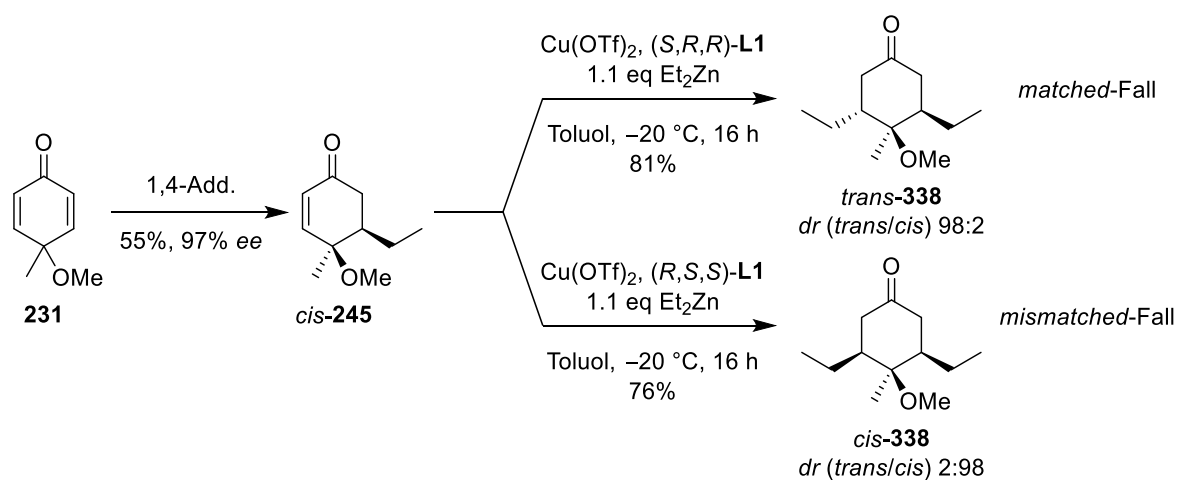

 Schema 155: Hayashi-Miyaura-Reaktion an das Naphthochinon **336** nach Hayashi et al.^[208]

Aussagen zu auftretenden Nebenprodukten wurden in der Literatur jedoch nicht getroffen. Für den chemoselektiven Ablauf der 1,4-Addition müssen die Redoxpotenziale des Katalysatorsystems und des Substrats aufeinander abgestimmt sein. Entsprechende Untersuchungen könnten per Cyclovoltammetrie erfolgen, wurden jedoch im Rahmen der vorliegenden Dissertation nicht durchgeführt.

II.5 Diastereoselektive Folgereaktionen chiraler 4,4-difluorierter Cyclohexenimine

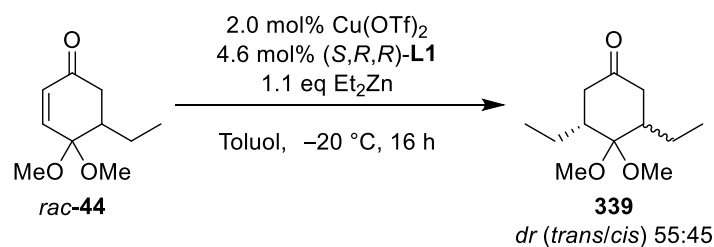
II.5.1 Sequenzielle 1,4-Additionen unter Katalysatorkontrolle

Der Prototyp der sequenziellen 1,4-Addition von Et_2Zn an Dienone wurde von Feringa et al., ausgehend vom Dienon **231** (siehe Schema 114) vorgestellt. Das in der ersten 1,4-Addition enantio- und diastereoselektiv gebildete Enon *cis*-**245** wurde nach Isolierung per Säulenchromatographie einer zweiten 1,4-Addition von Et_2Zn unter ähnlichen Bedingungen unterzogen (Schema 156).^[163]



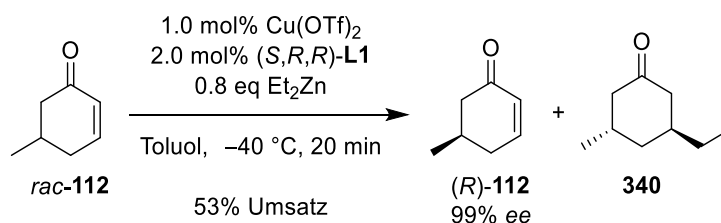
Schema 156: Diastereoselektive Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn unter Katalysatorkontrolle an das Enon *cis*-**245** nach Feringa et al.^[163]

Im *matched*-Fall von Substrat- und Katalysatorkontrolle wurde von den Autoren das entsprechende 3,5-*trans*-substituierte Keton *trans*-**338** mit einem *dr* von 98:2 erhalten. Im *mismatched*-Fall, unter Verwendung des Enantiomers des Liganden, wurde eine nahezu vollständige Übersteuerung der Substratkontrolle beobachtet. Das Keton *cis*-**338** wurde mit einem hervorragenden *dr* von 2:98 erhalten. Auch der dirigierende Effekt der Methoxygruppe, welcher als Ursache für die diastereoselektive Bildung von *cis*-**245** beschrieben wurde, wurde bei der Bildung von *cis*-**338** durch den Katalysator übersteuert. Als möglicher Grund hierfür wurde die höhere Flexibilität eines Cyclohexenons gegenüber einem Cyclohexadienon genannt.^[162] Auch eine zweite 1,4-Addition von Et_2Zn mittels enantiomerenreinen Katalysators an das racemisch gebildete Monoaddukt **44** erfolgte nahezu ausschließlich unter Katalysatorkontrolle (Schema 157).^[163]



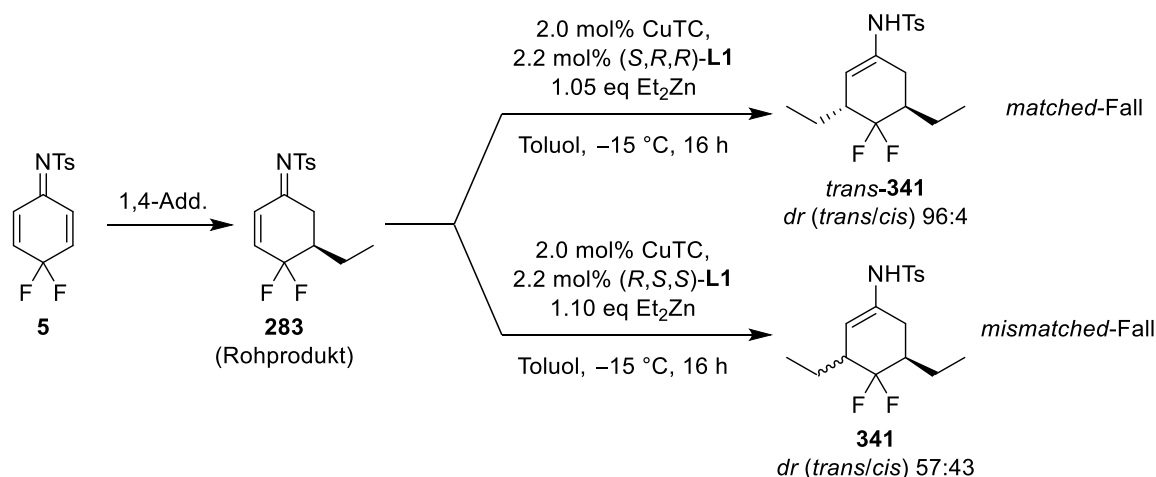
Schema 157: Diastereoselektive Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn unter Katalysatorkontrolle an das racemische Enon **44** nach Feringa et al.^[163]

Dass diese bemerkenswerte Selektivität des Katalysators und Reaktivität des Systems nicht nur auf 4,4,5-trisubstituierte Cyclohexenone beschränkt ist, zeigte sich in der Verwendung racemischen 5-Methylcyclohexenons (**112**). Unter geringer Anpassung der Reaktionsbedingungen erhielten Feringa et al. an diesem Substrat eine hochselektive Racematspaltung (Schema 158).^[209]



Schema 158: Kinetische Racematspaltung von 5-Methylcyclohexenon (**112**) nach Feringa et al.^[209]

In der eigenen Arbeit sollte herausgefunden werden, inwieweit ein solcher zweiter 1,4-Additionsschritt auch an das Imin **283** diastereoselektiv erfolgt. Da **283** säulenchromatographisch nur in mäßiger Ausbeute und unzureichender Reinheit isoliert werden konnte, wurde das an Aktivkohle tautomerisierte Rohprodukt von **283** in den folgenden Reaktionen eingesetzt. Da die zweite 1,4-Addition wesentlich langsamer erfolgte (<50% Umsatz bei -30°C , 1 h), wurde die Reaktionstemperatur auf -15°C erhöht und die Reaktionszeit entsprechend verlängert. Der zweite 1,4-Additionsschritt von Et_2Zn an **283** wurde sowohl im *matched*-Fall (Schema 159, oberer Teil) als auch im *mismatched*-Fall, also unter Verwendung des Enantiomers des in der ersten 1,4-Addition verwendeten Liganden (Schema 159, unterer Teil), untersucht.



Schema 159: Diastereoselektive Kupfer-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **283** als zweiter Additionsschritt.

Bei der Bildung von **341** trat weitere Aromatisierung von **283** zu **284** nur in sehr geringem Maße auf. Da es sich beim entstehenden Zink-Aza-Enolat von **341** nicht mehr um einen Dihydroaromaten oder ein Tautomer davon handelt, sollte ab dieser Stufe eine weitere Rearomatisierung ausgeschlossen sein.

Im *matched*-Fall wurde wie erwartet das Enamid *trans*-**341** mit einer hohen Diastereoselektivität erhalten. Im *mismatched*-Fall dagegen wurde ein *trans/cis*-Verhältnis von 57:43 erhalten. Im Gegensatz zur Addition an **245** nach Feringa et al. überwog bei der Addition an **283** die Substratkontrolle die Katalysatorkontrolle. Feringa et al. konnten zeigen, dass bei der 1,4-Addition von Et_2Zn an **44** und **245** bei Verwendung des Katalysatorsystems Kupfer/L1 die Ausrichtung der bereits eingeführten Ethylgruppe keinerlei Einfluss auf den stereochemischen Ausgang der zweiten 1,4-Addition hatte. Beim Imin **283** scheint der Einfluss des Stereozentrums in 5-Position dagegen signifikant zu sein. Während bei den Cyclohexenonen **44** und **245** die Substrat-Katalysator-Wechselwirkung derart ausfällt, dass eine Stereodifferenzierung ungeachtet der Ausrichtung der Ethylgruppe in 5-Position erfolgt, scheint es im entsprechenden Übergangszustand beim Imin **283** zu einer sterischen Wechselwirkung der Ethylgruppe mit dem Katalysator zu kommen. Ein Grund dafür könnte die Tosylgruppe sein, deren räumliche Ausrichtung zwar einem dynamischen Gleichgewicht unterliegt, die aber dennoch sterisch anspruchsvoll ist, so dass **283** damit möglicherweise eine andere Wechselwirkungsgeometrie mit dem Katalysator aufweist. Während der sterische Einfluss der Fluorsubstituenten zwar vernachlässigbar sein sollte, könnte auch eine elektrostatische Wechselwirkung mit dem Phosphoramidrückgrat des Liganden auftreten.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts von **341** war durch die Verwendung des Rohprodukts von **283** bereits komplex und lediglich die Signale der Protonen an C2 in **341** ließen eine

Abschätzung des Ausgangs der Reaktion, insbesondere des Diastereomerenverhältnisses von **283**, zu. Gleichwohl wurde bei der Betrachtung der entsprechenden Signale im ^{19}F -NMR-Spektrum festgestellt, dass eine eindeutige Unterscheidung der beiden Diastereomere von **341** und generell aller schon bekannten Komponenten möglich war. Es wurde erkannt, dass im Falle von *cis*-**341** eines der beiden Fluor-Signale gegenüber dem anderen einer Hochfeld-Verschiebung von knapp 20 ppm unterworfen ist, wohingegen die Differenz der chemischen Verschiebung geminaler Fluorkerne anderer Verbindungen bisher ausschließlich mit <10 ppm, meist aber <3 ppm beobachtet wurde (Abbildung 15). Dieses Phänomen rührt möglicherweise von einer magnetischen Abschirmung des Kerns durch räumliche Nähe der beiden *cis*-ständigen Substituenten her.

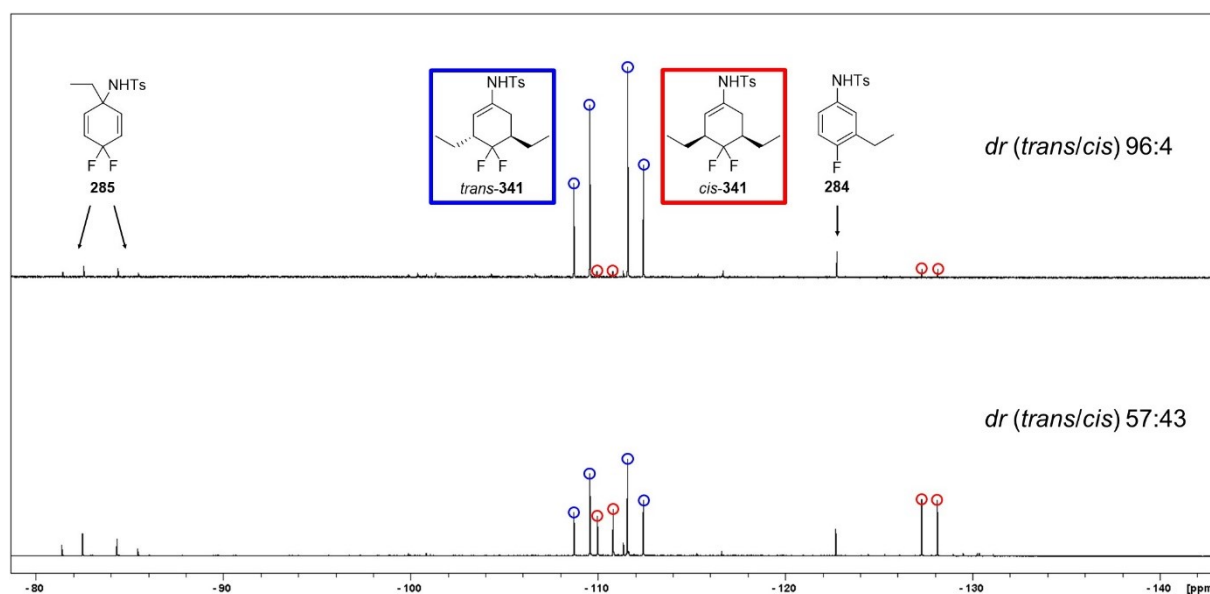
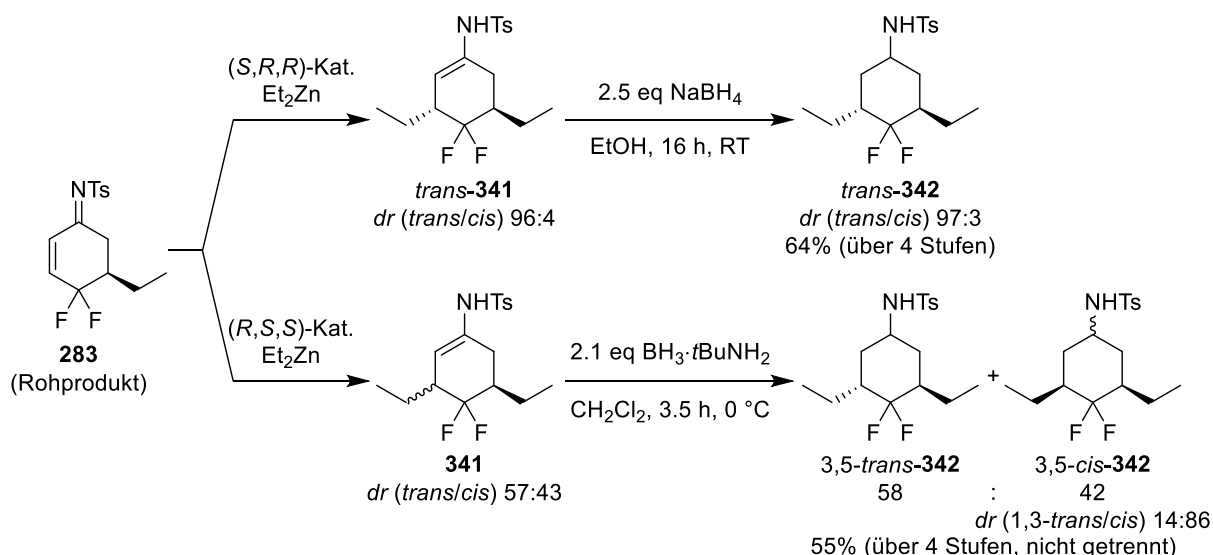


Abbildung 15: ^{19}F -NMR-Spektrum des Rohprodukts von **341** im matched-Fall (dr 96:4; oben) und mismatched-Fall (dr 57:43; unten). Erkennbar ist die Hochfeldverschiebung eines der beiden Fluor-Signale in *cis*-**341**. CDCl_3 , 282 MHz.

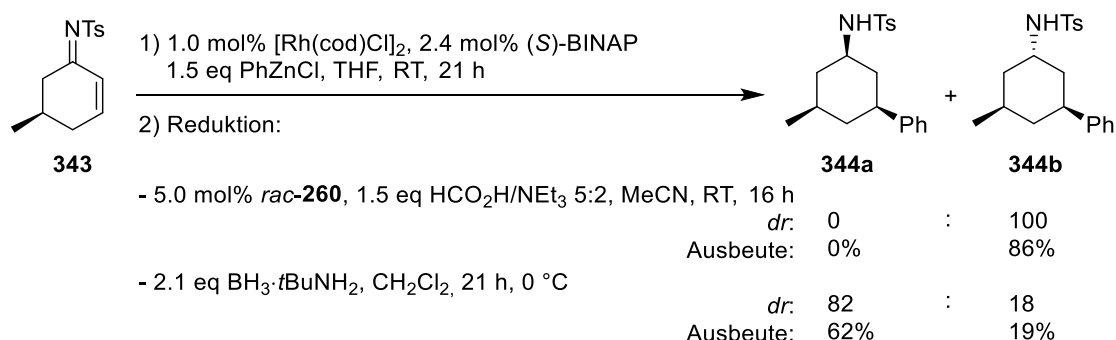
Da es sich beim Enamid **341** um ein hydrolyselabiles Molekül handelt, das nicht zersetzungsfrei per Säulenchromatographie aufgereinigt werden kann, wurde eine abschließende Reduktion durchgeführt, um zum stabilen Amid **342** zu gelangen (Schema 160). Dieses konnte chromatographisch von den Nebenprodukten (Aromat **284** und 1,2-Addukt **285**) getrennt werden. Da bei der Hydrid-Übertragung auf *trans*-**341** aus Symmetriegründen kein neues Stereozentrum entsteht, wurde als Reagenz das kostengünstige NaBH_4 verwendet (Schema 160, oberer Teil). Nach erfolgter Aufreinigung wurde *trans*-**342** mit einem dr (trans/cis) von 97:3 in einer sehr guten Ausbeute über vier Stufen, gerechnet ab dem Imin **5**, von 64% erhalten.



Schema 160: Abschließende Reduktion des Enamids **341** mit NaBH_4 bzw. $\text{BH}_3 \cdot t\text{BuNH}_2$. Ausbeuten sind bezogen auf **5**.

Im Rahmen der Dissertation von Gebhardt wurde durch Millbrodt gezeigt, dass 3-Aryl-substituierte *N*-Tosylcyclohex-1-enamide nicht nur *trans*-selektiv mittels Noyori-Hydrierung reduziert werden können, sondern auch *cis*-selektiv mithilfe von $\text{BH}_3 \cdot t\text{BuNH}_2$.^[205,210] Bei dem im *mismatched*-Fall erhaltenen *trans/cis*-Gemisch des Enamids **341** wurde daher eine *cis*-selektive Reduktion mit $\text{BH}_3 \cdot t\text{BuNH}_2$ durchgeführt, um das enthaltene *cis-341* in das Amid *all-cis-342* zu überführen (Schema 160, unterer Teil). Während *trans-341* indifferent zu *trans-342* reduziert wurde, erfolgte die Reduktion von *cis-341* mit einem *dr (trans/cis)* von 14:86, so dass im Rohprodukt ein Verhältnis der besprochenen Diastereomere von 58:6:36 beobachtet wurde. Bei den beiden Diastereomeren von 3,5-*cis-342* handelt es sich aufgrund ihrer intramolekularen Spiegelachse um *meso*-Verbindungen. Da eine Diastereomerentrennung nicht möglich war, wurde **342** in einer Ausbeute von 55% über vier Stufen, gerechnet ab dem Imin **5**, als Diastereomerengemisch erhalten.

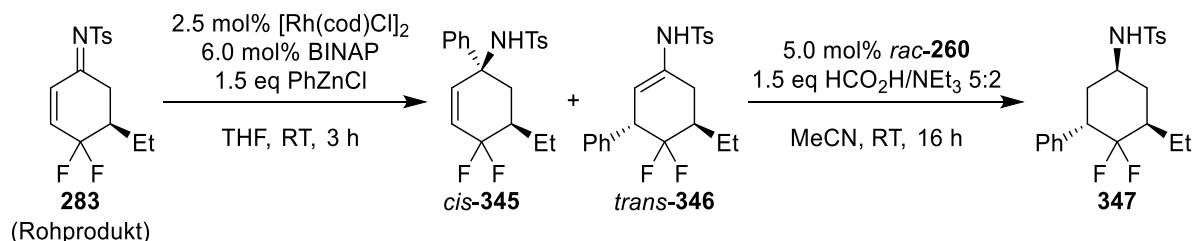
Da bei der diastereoselektiven Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **283** die Katalysatorkontrolle nicht ausreichte, um die Substratkontrolle nennenswert zu übersteuern, wurde die Rhodium/BINAP-katalysierte 1,4-Addition von PhZnCl untersucht. Das genannte System wurde von Gebhardt bereits erfolgreich zur Übersteuerung der Substratkontrolle an in 5-Position substituierten Cyclohexenimininen eingesetzt (Schema 161).^[177]



Schema 161: Übersteuerung der Substratkontrolle des Imins **343** durch Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von PhZnCl mit anschließender diastereoselektiver Reduktion nach Gebhardt.^[177]

In der eigenen Arbeit wurde zunächst die diastereoselektive Übertragung eines Phenylnucleophils an das Rohprodukt des Imins **283** im *matched*-Fall untersucht (Tabelle 29, Eintrag 1 und siehe Anhang, Tabelle E). Die Analyse des ¹⁹F-NMR-Spektrums des Rohprodukts von **346** ergab die Bildung eines Gemischs des gewünschten 1,4-Additionsprodukts **346** und des 1,2-Additionsprodukts **345** im Verhältnis 87:13. Nach abschließender Noyori-Hydrierung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde ein untrennbares Gemisch des Amids **347** und des Aromaten **284** erhalten. Laut dem ¹H-NMR-spektroskopischen Verhältnis entspricht dies einer Ausbeute an **347** von 59% (über 4 Stufen, gerechnet ab **5**).

Tabelle 29: Diastereoselektive regiodivergente Rhodium-katalysierte Addition von PhZnCl an das Imin **283**.



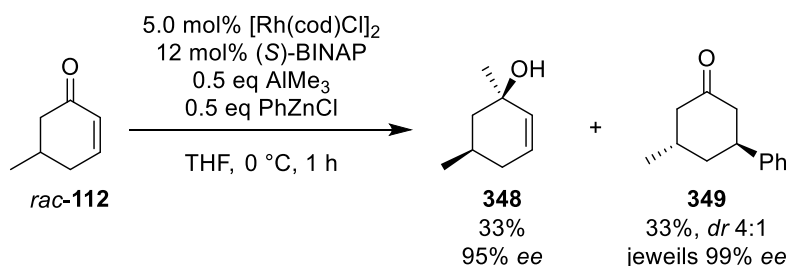
Eintrag ^a	BINAP	Regioselektivität ^a	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>) ^a		Ausbeute 345/346
		1,2-:1,4-Add.	1,2-Add.	1,4-Add.	(Anzahl Stufen)
1	(<i>S</i>)	13:87	0:100	100:0	n.b./59% (4) ^b
2	(<i>R</i>)	91:9	2:98	82:18	61%/n.b. (3)
3	<i>rac</i>	53:47	<1:99	98:2	34%/28% (3) ^c

a: Diastereomeren- und Produktverhältnisse per ¹⁹F-NMR bestimmt. b: Bestimmt auf **347** nach Noyori-Hydrierung per ¹H-NMR. Nebenprodukt **284** nicht abgetrennt. c: Bestimmt per ¹H-NMR mit CH₂Ph₂ als Standard.

Im *mismatched*-Fall, also unter Einsatz von (*R*)-BINAP, wurde als Hauptprodukt nicht das erwartete 1,4-Additionsprodukt *cis*-**346** gebildet, sondern das 1,2-Additionsprodukt *cis*-**345** (Eintrag 2). Dieses wurde in einer Ausbeute von 61% (über 3 Stufen, gerechnet ab **283**) erhalten. Um zu überprüfen, ob bei dieser regiodivergenten Addition beide Produkte mit

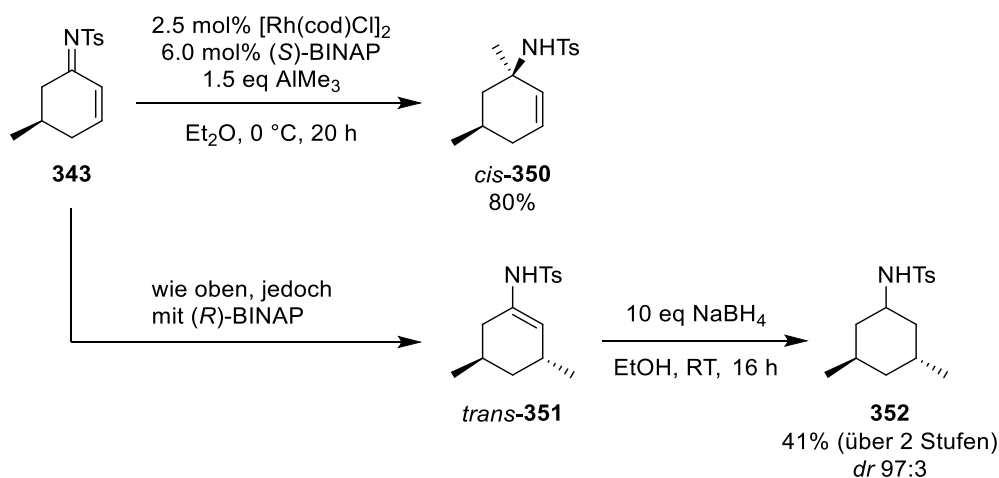
ähnlicher Reaktionsgeschwindigkeit gebildet werden, wurde die Addition ebenfalls mit *rac*-BINAP durchgeführt (Eintrag 3). Die ^{19}F -NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab die ausschließliche Bildung der erwarteten Komponenten *cis*-**345**, *trans*-**346** in nahezu gleichen Anteilen. Die Bestimmung der ^1H -NMR-spektroskopischen Ausbeute mittels CH_2Ph_2 ergab 34% für *cis*-**345** und 28% für *trans*-**346** (jeweils über 3 Stufen, gerechnet ab dem Imin **283**). Der Versuch, *trans*-**346** durch Reduktion mit $\text{BH}_3\cdot t\text{BuNH}_2$ in ein vom Aromaten **284** trennbares Diastereomer zu überführen, lieferte bei 0 °C nach einer Reaktionsdauer von 64 h keinen erkennbaren Umsatz.

Dass die 1,2-Addition mit gegenüber der 1,4-Addition inverser facialer Selektivität verlaufen war, also hauptsächlich *cis*-**345** gebildet wurde, ist im Einklang mit Ergebnissen von Kolb und Hirner. Kolb beobachtete bei der parallelen Addition von AlMe_3 und PhZnCl an *rac*-5-Methylcyclohexenon (**112**) mit einem chiralen Rhodium-Katalysator, dass die 1,2-Addition von AlMe_3 gegenüber der 1,4-Addition von PhZnCl mit inverser facialer Selektivität stattfindet (Schema 162).^[88]



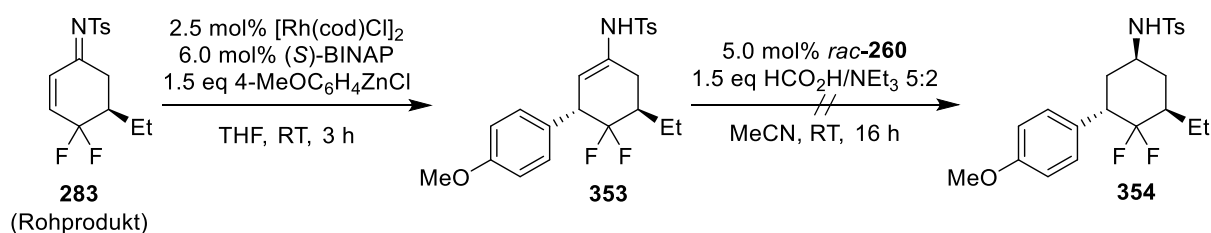
Schema 162: Parallele Rhodium-katalysierte Addition von AlMe_3 und PhZnCl an das Enon *rac*-**112** nach Kolb.^[88]

Bei der Rhodium-katalysierten Addition von AlMe_3 an das vom (*R*)-5-Methylcyclohexenon abgeleitete *N*-Tosylimin **343** beobachtete Hirner, dass, je nach verwendetem Enantiomer des Liganden, eine 1,2- oder 1,4-Addition auftritt (Schema 163).^[207]



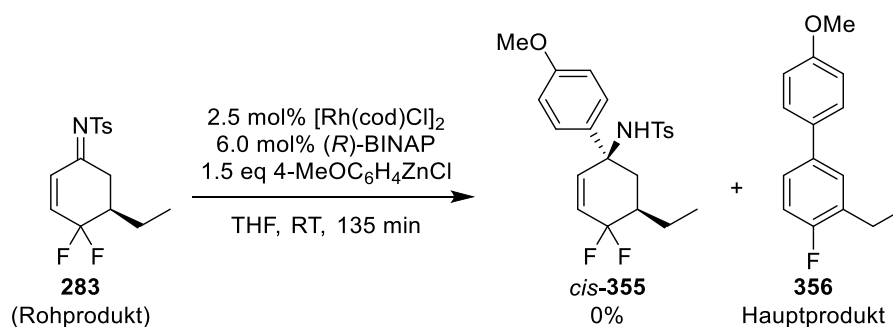
Schema 163: Rhodium-katalysierte regiodivergente Addition von AlMe_3 an das Imin **343** nach Hirner.^[207]

Weitere Untersuchungen zu übertragbaren Resten mittels Katalysatorkontrolle im *mismatched*-Fall wurden unter Verwendung von 4-MeOC₆H₄ZnCl durchgeführt. Hierbei handelt es sich im Vergleich zu PhZnCl um ein elektronenreicheres Nucleophil, welches eine Verkürzung der Reaktionszeit denkbar macht. Bei der Verwendung von 4-MeOC₆H₄ZnCl in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition an das Imin **283** im *matched*-Fall kam es in der nachfolgenden Noyori-Hydrierung zu Hydrolyse, so dass das gewünschte *p*-Methoxyphenyl-substituierte Produkt **354** nicht erhalten werden konnte (Schema 164).



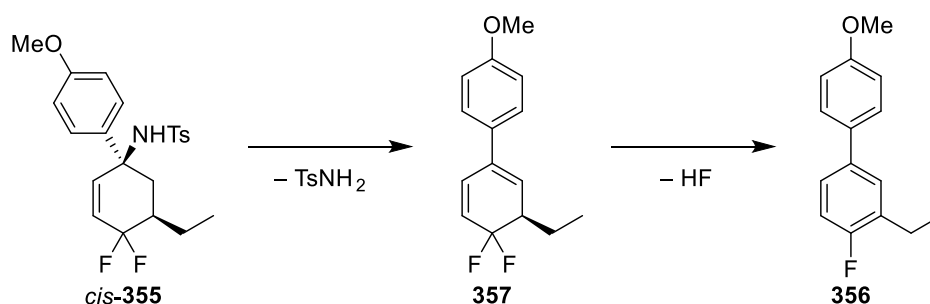
Schema 164: Versuch der Synthese von **354**. Anstatt der Noyri-Hydrierung trat quantitative Hydrolyse von **353** zum entsprechenden Keton auf.

Im *mismatched*-Fall kam es, wie bei der Verwendung von PhZnCl, zu einer 1,2- statt einer 1,4-Addition. Obwohl per GC-MS im Reaktionsgemisch die alleinige Bildung eines entsprechenden Additionsprodukts festgestellt wurde, wurde als Rohprodukt lediglich das Biphenyl **356** erhalten (Schema 165).

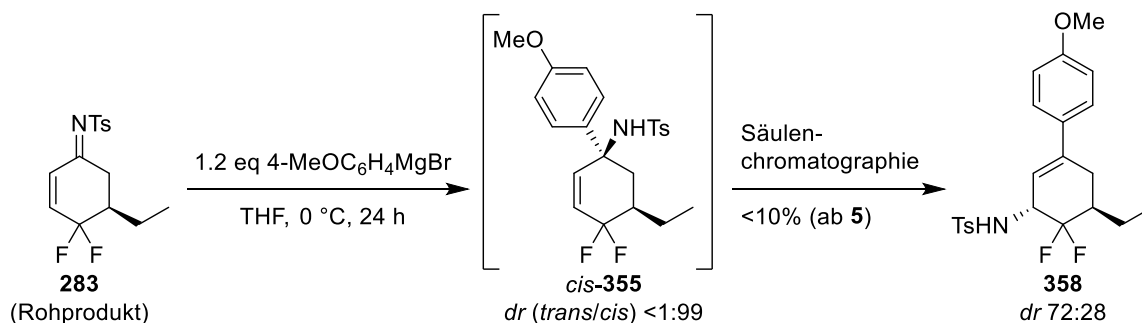


Schema 165: Versuch der diastereoselektiven Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von 4-MeOC₆H₄ZnCl an das Rohprodukt des Imins **283** im *mismatched*-Fall. Statt des 1,2-Additionsprodukts **355** wurde das Biphenyl **356** erhalten.

Die Bildung von **356** aus **355** könnte durch eine sequenzielle Eliminierung erfolgen. Der *p*-Methoxyphenylrest weist eine höhere Elektronendichte auf als der Phenylrest in **345**, wodurch eine positive Ladung in benzyli-scher Position besser stabilisiert wird. Auf diese Weise könnte, evtl. unter Zuhilfenahme einer Lewis-Säure, Tosylamid eliminiert werden, so dass der Dihydroaromat **357** entsteht (Schema 166). Dieser wiederum sollte eine hohe Tendenz zur Rearomatisierung aufweisen. Eine formale Eliminierung von HF würde zur Bildung des Biphenylderivats **356** führen.


 Schema 166: Mögliche Bildung des Aromaten **356** aus dem 1,2-Addukt **355**.

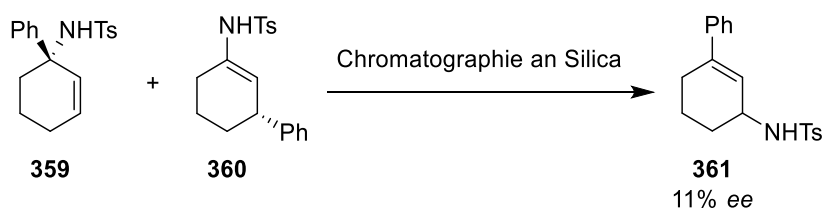
Da die Addition des *p*-Methoxyphenylrests unter den Bedingungen der Rhodium/BINAP-katalysierten Übertragung eines Nucleophils nicht zum gewünschten Produkt führte, wurde untersucht, mit welcher Regioselektivität das entsprechende Grignard-Reagenz übertragbar ist. Stephen Middel hatte in seiner Masterarbeit gezeigt, dass ein Aryl-Grignard-Reagenz in THF bei der Addition an *N*-Tosylketimine bevorzugt eine 1,4-Addition eingeht.^[211] Im Rohprodukt der Addition von 4-MeOC₆H₄MgBr an das Imin **283** wurde ein einziges Diastereomer des 1,2-Addukts **355** detektiert, nicht aber das entsprechende 1,4-Addukt **353** (Schema 167). Neben **355** wurde die Bildung geringer Mengen des Dihydrobiphenyls **357** beobachtet, bei welchem es sich um den mutmaßlichen Vorläufer des Biphenyls **356** handelt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie wurden sowohl das Biphenyl **356** als auch ein Substanzgemisch erhalten, in dem das Umlagerungsprodukt **358** enthalten war, jedoch nur in einer Ausbeute von <10%.


 Schema 167: Diastereoselektive 1,2-Addition der *p*-Methoxyphenylgruppe mittels eines Grignard-Reagenzes. Der Versuch der säulenchromatographischen Aufreinigung von **355** führte zur Bildung von **356** und **358**.

Das Umlagerungsprodukt **358** könnte einerseits über eine antarafaciale [1,3]-Umlagerung gebildet worden sein. Da diese stereospezifisch verläuft, **358** jedoch in einem Diastereomerenverhältnis von 72:28 erhalten wurde, wäre dessen Bildung auch anteilig über einen dissoziativen Mechanismus unter Ausbildung eines stabilisierten Allylkations denkbar. Ein erneuter Angriff von TsNH₂ unter S_N'-Bedingungen könnte zwar die beobachtete

Diastereoselektivität erklären, erscheint jedoch unter säulenchromatographischen Bedingungen unwahrscheinlich.

Auch von Westmeier wurde eine 1,3-Umlagerung durch Chromatographie an Silica unter partiellem Erhalt der Stereoinformation beschrieben (Schema 168). Als Erklärung dafür wurde die Bildung eines π -Allylkomplexes mit einem im Reaktionsmedium enthaltenen Metall postuliert.^[78]



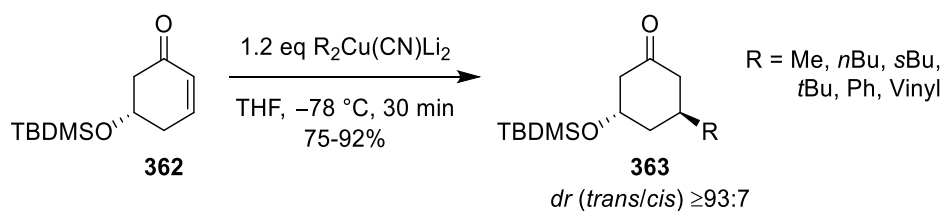
Schema 168: Bildung des Umlagerungsprodukts **361** unter partiellem Erhalt der Stereoinformation.^[78]

Analog zu den Ergebnissen von Westmeier könnte die Bildung von **358** ebenfalls anteilig über eine 1,3-Umlagerung mittels eines im Rohprodukt enthaltenen Metallions erfolgen.

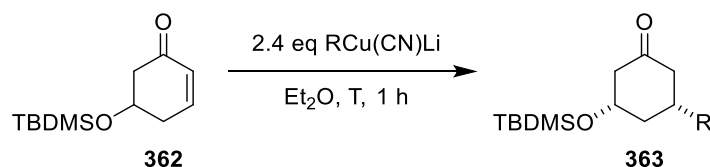
Da die Isolierung des 1,2-Additionsprodukts **355** nicht möglich war und die Bildung des Umlagerungsprodukts **358** nur in geringer Ausbeute erfolgt war, wurden keine weiteren Versuche zur Addition eines freien Grignard-Reagenzes an das Imin **283** unternommen.

II.5.2 Diastereoselektive Cuprat-Addition

Eine Alternative zur Verwendung eines chiralen Katalysators für den *matched*-Fall einer diastereoselektiven Reaktion ist die Reaktionsführung unter Substratkontrolle. Die klassische Methode zur diastereoselektiven 1,4-Addition unter Substratkontrolle ist die Verwendung von Organocupraten.^[212] Eine literaturbekannte Methode zur diastereoselektiven 1,4-Addition von Alkyl- und Arylresten an in 5-Position substituierte Cyclohexenone ist die Verwendung von Cyanocupraten in stöchiometrischen Mengen nach Sato et al.^[213] Cyanocuprate werden durch Umsetzung von CuCN mit einem Lithiumorganyl, seltener auch mit einem Grignard-Reagenz, gebildet.^[214] Je nach Stöchiometrie von CuCN und Metallorganyl werden 1:1-Cuprate (niedriger Ordnung) und 1:2-Cuprate (höherer Ordnung) erhalten. Sato et al. lieferten auch eine anschauliche Gegenüberstellung der Reaktivität und Selektivität von *lower order*- und *higher order*-Cyanocupraten bei der 1,4-Addition an 5-TBDMS-Cyclohexenon (**362**). Die 1,4-Addition von primären, sekundären und tertiären Alkylresten, sowie Aryl- und Alkenylresten an (*S*)-**362** in THF mittels *higher order*-Cyanocupraten verlief in sehr hoher Diastereoselektivität und lieferte *trans*-**363** in hohen bis sehr hohen Ausbeuten (Schema 169).^[213]


 Schema 169: Diastereoselektive 1,4-Addition von *higher order*-Cyanocupraten an das Enon **362** nach Sato et al.^[213]

Die 1,4-Addition von *lower order*-Cyanocupraten (Tabelle 30) wurde von Sato et al. dagegen in Et₂O durchgeführt, da auf diese Weise höhere Ausbeuten und Diastereoselektivitäten als in THF erzielt wurden (vgl. Einträge 1 und 2 bzw. 3 und 4).^[213] Geringfügig schlechtere Ergebnisse wurden außerdem erhalten, wenn ein Grignard-Reagenz zur Bildung des Cyanocuprats eingesetzt wurde (Eintrag 5).

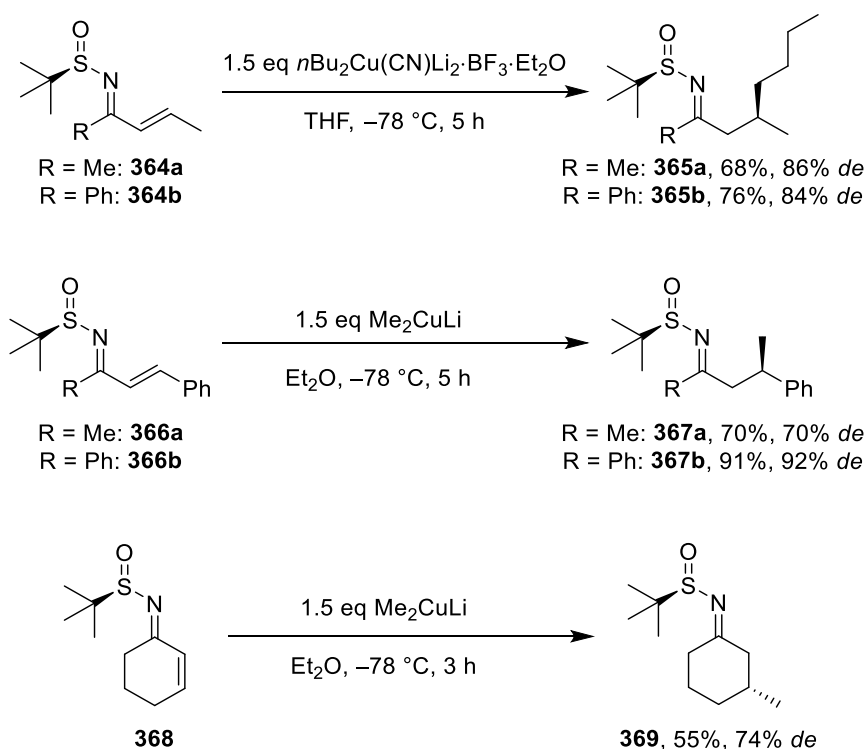
 Tabelle 30: Diastereoselektive 1,4-Addition von *lower order*-Cyanocupraten an das Enon *rac*-**362** nach Sato et al.^[213]


Eintrag	T	R	<i>dr</i> (trans/cis) ^a	Ausbeute
1	-78 °C → 0 °C	Me	<1:99	77%
2 ^c	-78 °C → 0 °C	Me	<5:95	35%
3 ^d	-78 °C	<i>n</i> Bu	<0.5:99.5	91%
4 ^c	-78 °C	<i>n</i> Bu	<1:99	80%
5 ^e	-78 °C	<i>n</i> Bu	10:90	73%
6	-78 °C → 0 °C	<i>s</i> Bu	<2:98 ^b	84%
7	-78 °C → 0 °C	<i>t</i> Bu	20:80 ^b	78% ^b
8	-78 °C → 0 °C	Ph	25:75 ^b	25% ^b

a: Bestimmt per GC. b: Bestimmt per ¹H-NMR. c: THF als Lösungsmittel. d: (*S*)-**362** eingesetzt. e: *n*BuMgBr statt *n*BuLi als Metallorganyl eingesetzt.

Weiterhin wurden *tert*-Butyl- und Phenylnucleophile nur mit mäßiger Diastereoselektivität übertragen (Einträge 7,8), letzteres führte gleichzeitig zu niedriger Ausbeute. Obwohl Cuprate aufgrund des passiven Volumens des Substituenten an C5 normalerweise *trans*-selektive Additionen eingehen, wurde bei der Verwendung von *lower order*-Cyanocupraten in diesem Fall *cis*-**363** als Hauptprodukt erhalten. Die *cis*-Selektivität erklärten Sato et al. mit der Möglichkeit der Koordination des Cuprats an das Sauerstoffatom der Silyletherfunktion. Diese entfällt bei *higher order*-Cyanocupraten aus sterischen Gründen.

Während Additionen von Organocupraten an cyclische und acyclische Enone ausgiebig untersucht sind, gibt es bislang nur sehr wenige Beispiele zur Verwendung entsprechender Imine. Das erste Beispiel einer solchen Cuprat-Addition wurde von Ellman et al. an enantiomerenreine α,β -ungesättigte *N*-*tert*-Butylsulfinylketimine beschrieben.^[215] Die Sulfinylgruppe diente hierbei als chirales Auxiliar. Die hierin publizierten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten bewegen sich im Bereich von zufriedenstellend bis gut und sind das Produkt aufwendiger Optimierungen der eingesetzten Cuprat-Spezies. Sowohl der Einfluss unterschiedlicher Kupferquellen (CuI, CuBr, CuCN, CuBrMe₂S) als auch die Stöchiometrie des Cuprats (1:1 vs. 1:2), das Lösungsmittel (THF vs. Et₂O) sowie reaktivitätssteigernde Additive (TMSCl, BF₃·Et₂O) wurden bei der 1,4-Addition eines Butylnucleophils an das Substrat **364a** getestet. Hierbei wurden die besten Ergebnisse mit dem BF₃-Addukt eines *higher order*-Cyanocuprats in THF erzielt (Schema 170).^[215]

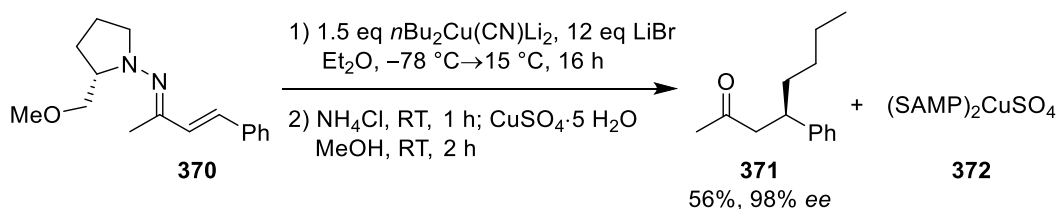


Schema 170: Diastereoselektive Cuprat-Addition an α,β -ungesättigte *N*-*tert*-Butylsulfinylimine nach Ellman et al.^[215]

Die Übertragung eines Methylnucleophils auf das Substrat **366a** erfolgte jedoch unter optimierten Bedingungen mittels eines Gilman-Cuprats, hergestellt aus CuI, in Et₂O. Das gleiche Cuprat wurde auch zur 1,4-Addition an **366b** und das Cyclohexenimin **368** erfolgreich verwendet.

Ein weiteres Beispiel zur auxiliarkontrollierten diastereoselektiven 1,4-Addition von Cupraten stammt von Laschat et al.^[216] Dort wurden aus Enonen und (*S*)-*N*-Amino-2-

(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP) gebildete Hydrazone diastereoselektiv umgesetzt und anschließend *in situ* hydrolysiert („spurloses Auxiliar“), so dass sowohl das β -alkylsubstituierte Keton als auch das chirale Auxiliar isoliert werden konnten. Die 1,4-Addition eines *n*-Butylnucleophiles an das aus Benzylidenaceton hergestellte SAMP-Hydrazone **370** erfolgte mit hervorragender Selektivität (Schema 171), die Variation der zu übertragenden Gruppe oder des Arylrests des Substrats führte jedoch teilweise zum Einbruch der Ausbeute oder der Selektivität.



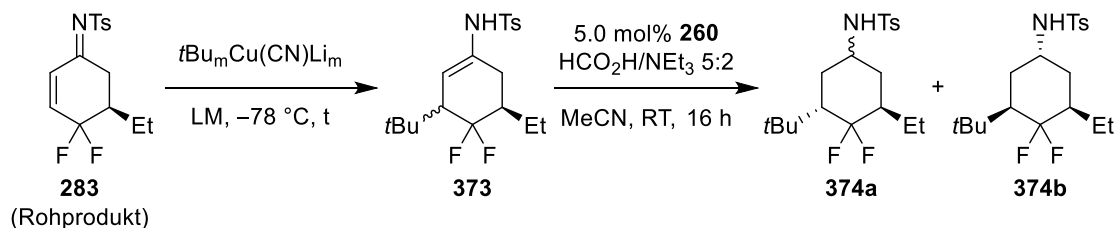
Schema 171: Diastereoselektive Cuprat-Addition an α,β -ungesättigte SAMP-Hydrazone nach Laschat et al.^[216]

Die 1,4-Addition an von cyclischen Enonen abgeleitete SAMP-Hydrazone erfolgte dagegen nur mit mäßiger bis schlechter Diastereoselektivität. Nach der Spaltung des entsprechenden Hydrazons wurde maximal 64% *ee* für die Bildung von 3-*n*-Butylcyclohexanon erzielt.^[216]

Die Untersuchungen zur Cuprat-Addition an das Imin **283** in der eigenen Arbeit basieren auf der Vorüberlegung, dass ein als Produkt entstehendes 3,5-dialkylsubstituiertes Enamid, wie bei den von Westmeier und Gebhardt hergestellten Derivaten festgestellt, hydrolyselabil sein sollte und zur Erhaltung der Sulfonamidgruppe eine abschließende Noyori-Hydrierung erforderlich sein würde. Um eine möglichst hohe Differenzierung der Reste in 3- und 5-Position durch den Noyori-Katalysator zu ermöglichen, wurde zunächst die Untersuchung mit der Übertragung eines *tert*-Butyl-Restes begonnen. Im Hinblick auf die Ergebnisse von Sato et al. (vgl. Tabelle 30, Eintrag 7) wurde das Rohprodukt des Imins **283** zunächst mithilfe eines *higher order*-Cyanocuprats in THF umgesetzt (Tabelle 31, Eintrag 1). Das Enamid **373** wurde mit einer mäßigen Diastereoselektivität von 66:34 gebildet, jedoch mit der erwarteten Bevorzugung des *trans*-Diastereomers. Das Hauptdiastereomer des Amids **374a** wurde nach erfolgter Noyori-Hydrierung in einer Ausbeute von nur 10% über 4 Stufen, ausgehend von **5**, isoliert. Die Noyori-Hydrierung erfolgte, trotz Verwendung des racemischen Katalysators **260**, mit hervorragender Diastereoselektivität. Die Ausrichtung der Sulfonamidgruppe erfolgte in *trans*-Stellung zum größeren der beiden Substituenten in 3- und 5-Position, in diesem Fall also zur *tert*-Butyl-Gruppe. Dass der Noyori-Katalysator **260** auch in racemischer Form Substituenten in 3- und 5-Position gemäß ihres sterischen Anspruchs zu unterscheiden vermag, ist im

Einklang mit den Ergebnissen von Gebhardt. Bei der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von PhZnCl an das vom (*R*)-5-Methylcyclohexenon abgeleitete *N*-Tosyl-Ketimin **343** erfolgte die Noyori-Hydrierung des dadurch erhaltenen Enamids mit hoher Selektivität in *trans*-Stellung zum sterisch anspruchsvolleren Substituenten (vgl. Schema 161).^[177]

Tabelle 31: Diastereoselektive 1,4-Addition von *t*Bu-Cyanocupraten an das Imin **283** und abschließende Noyori-Hydrierung.

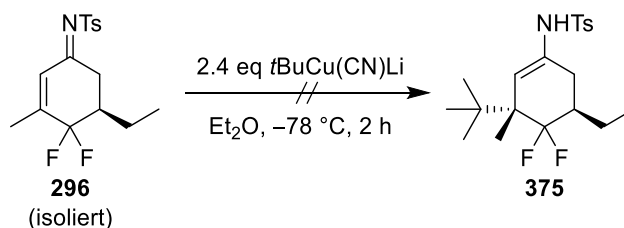


Eintrag	Cuprat	<i>m</i>	<i>t</i>	LM	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>) 373 ^a	260	<i>dr</i> (1,3- <i>trans/cis</i>) 374a ^b	Ausbeute ^c
1	1.2 eq	2	2 h	THF	66:34	<i>rac</i>	>99:1	10%
2	1.2 eq	1	1 h	Et ₂ O	89:11	(<i>S,S</i>)	>99:1	42%
3	2.4 eq	1	1 h	Et ₂ O	96:4	<i>rac</i>	>99:1	44%
4	2.4 eq	1	1 h	Et ₂ O	97:3	- ^d	30:70	n.b.

a: Bestimmt per ¹⁹F-NMR. b: Bestimmt per ¹⁹F-NMR vor Säulenchromatographie. c: Über 4 Stufen, gerechnet ab **5**. d: Reduktion mit BH₃*t*BuNH₂ durchgeführt.

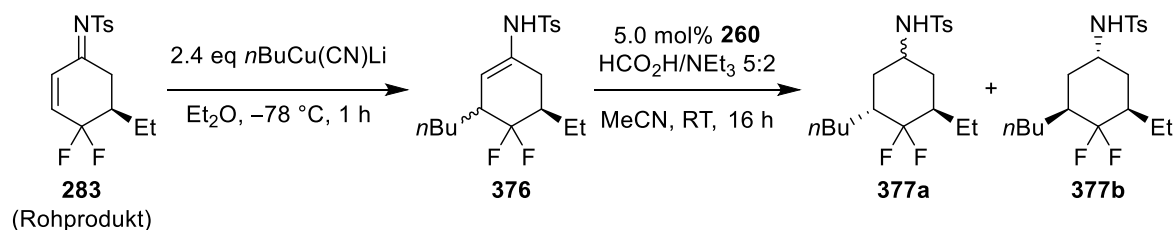
Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Sato et al. wurde also bei Verwendung des *higher order*-Cyanocuprats nur eine mäßige Diastereoselektivität erzielt. Daher wurde die Reaktion ebenfalls mit 1.2 eq des *lower order*-Cyanocuprats (Eintrag 2) in Et₂O durchgeführt, was eine Erhöhung des Diastereomerenverhältnisses von **373** auf 89:11 zur Folge hatte. Nach Hydrierung mit (*S,S*)-**260** wurde **374a** in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 42% isoliert. Bei der Verwendung von 2.4 eq des *lower order*-Cyanocuprats (Eintrag 3) wurde ein Diastereomerenverhältnis von 96:4 erzielt. Die anschließende Hydrierung von **373** wurde unter Verwendung des racemischen Katalysators durchgeführt. Sowohl der unverändert hohe *dr* des Rohprodukts von **374** als auch die isolierte Ausbeute von 44% legen nahe, dass die Verwendung von *rac*-**260** ausreichend ist. Wurde statt der Noyori-Hydrierung eine Reduktion mit BH₃*t*BuNH₂ durchgeführt (Eintrag 4), wurde **374a** mit einem *dr* (1,3-*trans/cis*) von 30:70 gebildet. Das Diastereomergemisch erwies sich jedoch als untrennbar.

Auch das sterisch anspruchsvolle Imin **296** wurde mit einem *tert*-Butyl-Cyanocuprat umgesetzt, um ein Produkt mit quartärem Stereozentrum zu generieren. (Schema 172).


 Schema 172: Versuch der 1,4-Addition des *t*Bu-Cyanocuprats an das Imin **296** unter Aufbau eines quartären Stereozentrums.

Der Umsatz war innerhalb von 2 h Reaktionszeit vollständig, führte jedoch nur zur Zersetzung des Startmaterials. Einen Hinweis auf die Bildung des Enamids **375** gab es nicht.

Die hohe Diastereoselektivität der Noyori-Hydrierung in Tabelle 31, unabhängig von der Enantiomerenreinheit des verwendeten Katalysators, liegt generell an der Differenzierbarkeit der vorhandenen Substituenten. Um zu untersuchen, wie sterisch ähnlich die schon vorhandenen Reste ausfallen können, um noch eine Stereodifferenzierung durch den Noyori-Katalysator zu erhalten, wurde die Übertragung eines *n*-Butylrests mittels *lower order*-Cyanocuprat durchgeführt (Tabelle 32). Während die 1,4-Addition mit hoher Diastereoselektivität verlief, ergab die Hydrierung des Enamids **376** mit *rac*-**260** jedoch für *trans*-**377a** ein Diastereomerenverhältnis (1,3-*trans/cis*) von 60:40 (Eintrag 1). Hier zeigte sich, dass zwei unverzweigte Alkylreste unterschiedlicher Länge bezüglich ihres sterischen Anspruchs zu ähnlich sind, um von *rac*-**260** effizient unterschieden zu werden. Unter Verwendung von (*S,S*)-**260**, welches der *matched*-Fall sein sollte, wurde das gleiche Verhältnis erhalten (Eintrag 2), jedoch wurde das Diastereomergemisch **377** in einer höheren Ausbeute von 42% isoliert. Diese Beobachtung ist im Einklang mit den Ergebnissen von Gebhardt und Westmeier.^[173,177]

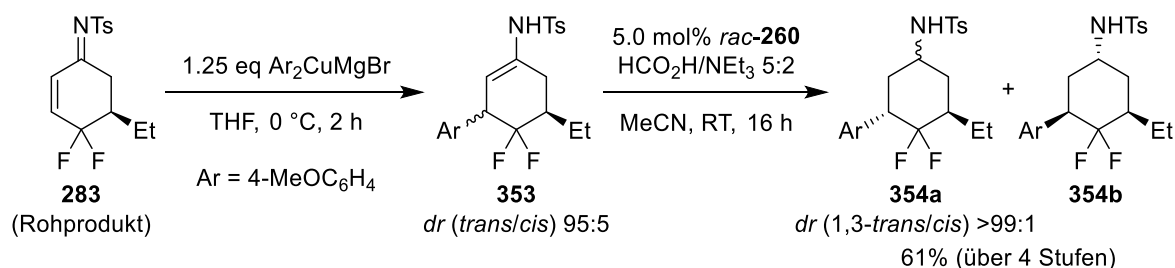
 Tabelle 32: Diastereoselektive 1,4-Addition von *n*Bu-Cyanocupraten an das Imin **283** und abschließende Noyori-Hydrierung.


Eintrag	Substrat	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>) 376 ^a	260	<i>dr</i> (1,3- <i>trans/cis</i>) 377a ^b	Ausbeute ^c
1	283	97:3	<i>rac</i>	60:40	32%
2	283	97:3	(<i>S,S</i>)	60:40	42%
3	<i>ent</i> - 283	94:6	(<i>S,S</i>)	45:55	49%

a: Bestimmt per ¹⁹F-NMR. b: Bestimmt per ¹⁹F-NMR vor Säulenchromatographie. c: Über 4 Stufen, gerechnet ab Imin **5**.

Um die Selektivität im *mismatched*-Fall zu untersuchen, wurde *ent*-**283** mithilfe von (*R,S,S*)-**L1** hergestellt. Durch Hydrierung mittels (*S,S*)-**260** wurde ein *dr* von 45:55 erhalten (Eintrag 3). Der Katalysator bildete in diesem Fall zwar bevorzugt das komplementäre Diastereomer, durch den *mismatched*-Fall war die Selektivität jedoch noch geringer.

Bei Sato et al. hatte die Umsetzung von **362** mit *higher order*-Cyanocupraten hohe Selektivitäten und Ausbeuten bei der Übertragung von Arylresten ergeben (siehe Schema 169). Da das Phenyl-substituierte Amid **347** bereits als von seinem Nebenprodukt **284** säulenchromatographisch untrennbar bekannt war, wurde alternativ die Übertragung eines 4-Methoxyphenyl-nucleophils untersucht. Die Bildung von *trans*-**353** mittels des entsprechenden *higher order*-Cyanocuprats erfolgte diastereomerenrein, die abschließende Hydrierung mit *rac*-**260** in zufriedenstellender Diastereoselektivität unter anteiliger Zersetzung des Substrats. Nach Aufreinigung an Silicagel wurde **354** lediglich in einer Ausbeute von 20% über 4 Stufen erhalten. Besonders aufwendig und potenziell fehleranfällig gestaltete sich neben der Cupratbildung die *in situ*-Darstellung von 4-Methoxyphenyllithium durch Halogen-Lithium-Austausch. Leichter handhabbar als die entsprechenden Lithiumorganyle sind Aryl-Grignard-Reagenzien. Da diese frei in Lösung vorliegend mit dem Imin **283** bereits bei 0 °C eine 1,2-Addition eingehen (vgl. Schema 167), mussten daraus zunächst stöchiometrische Mengen eines Cuprats gebildet werden. Von Sato et al. (vgl. Tabelle 30, Eintrag 5) war bekannt, dass Magnesiumcyanocuprate keine zufriedenstellenden Ergebnisse geliefert hatten, weshalb in der eigenen Arbeit als alternatives Reagenz ein Normant-Cuprat im Verhältnis ArMgBr/CuI von 2:1 eingesetzt wurde (Schema 173).



Schema 173: Diastereoselektive 1,4-Addition eines 4-Methoxyphenylnucleophils an das Imin **283** per Normant-Cuprat und abschließende Noyori-Hydrierung.

Die 1,4-Addition mittels Normant-Cuprat erfolgte nahezu ohne zusätzliche Aromatisierung von **283** zu **284**. Grund hierfür ist vermutlich die im Vergleich zu einem Lithiumcuprat geringere Basizität des Normant-Cuprats.^[217] Die erzielte Ausbeute an **354** über 4 Stufen betrug erfreuliche 61%.

Die Methode der diastereoselektiven 1,4-Addition von Aryl-Normant-Cupraten unter milden und präparativ wenig anspruchsvollen Bedingungen wurde auf die Imine **312**, **314** und **296** ausgeweitet. Außerdem wurde der Einfluss verschiedener Substituenten am Phenylrest untersucht (Tabelle 33). Bei der Übertragung eines Phenylnucleophils an das Imin **312** und abschließender Hydrierung wurde das Amid **379** in einer Ausbeute von 76% erhalten (Eintrag 1). Anders als das Ethyl-substituierte Derivat **347** konnte **379** vom entsprechenden aromatischen Nebenprodukt **202** getrennt werden. Die Übertragung des elektronenärmeren *p*-Fluorphenylnucleophils (Eintrag 2) erfolgte bei gleicher Diastereoselektivität in höherer Ausbeute. Die Übertragung des elektronenreicheren *p*-Methoxyphenylnucleophils (Eintrag 3) führte ebenfalls zu einer Ausbeute von 76%. Diese Ausbeute ist vergleichbar mit der an **354** (vgl. Schema 173), wenn bei letzterem berücksichtigt wird, dass die vorausgehende Darstellung von **283** aus **5** in ca. 80% Ausbeute erfolgt. Obgleich die Addition des elektronenärmeren Rests zu einer höheren Gesamtausbeute führte, fiel der elektronische Einfluss der Arylgruppen eher gering aus.

Tabelle 33: Diastereoselektive 1,4-Addition von Arylnucleophilen an die Imine **312**, **314** und **296** mittels Normant-Cupraten und abschließende Noyori-Hydrierung.

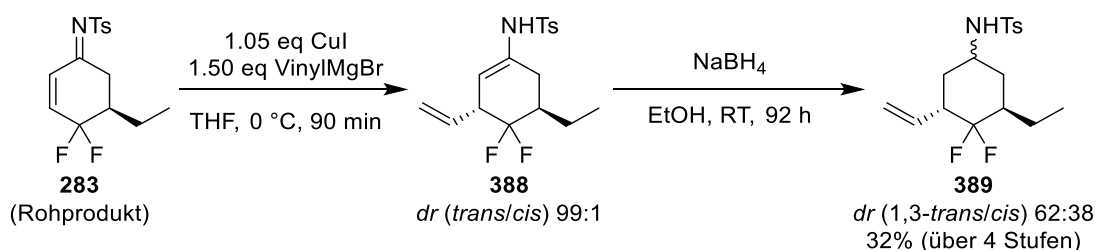
Eintrag	R ¹	R ²	Ar	t	A	<i>dr</i> (<i>trans</i> / <i>cis</i>) ^a	<i>trans</i> - B	<i>dr</i> (1,3- <i>trans</i> / <i>cis</i>) ^b	Ausbeute ^c
1	Me	H	Ph	2 h	378	94:6	379	97:3	76%
2	Me	H	4-FC ₆ H ₄	2 h	380	93:7	381	97:3	87%
3	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	2 h	382	95:5	383	97:3	76%
4	Me	Me	4-MeOC ₆ H ₄	5 h	384	100:0	385	0:100	75%
5	Et	Me	4-MeOC ₆ H ₄	5 h	386	100:0	387	5:95	69%

a: Bestimmt per ¹⁹F-NMR. b: Bestimmt per ¹⁹F-NMR vor Säulenchromatographie. c: Über 2 Stufen, gerechnet jeweils ab dem Imin **312**, **314** oder **296**.

Die Möglichkeit der Addition von Aryl-Normant-Cupraten an 3-Methyl-substituierte Cycloalkenone zum Aufbau eines quartären Stereozentrums ist literaturbekannt.^[218] Deshalb wurde die 1,4-Addition des 4-Methoxyphenylnucleophils an das Imin **314** untersucht (Eintrag 4). Innerhalb von 5 h wurde vollständiger Umsatz erhalten. Auffällig war die diastereomerenreine Bildung von *trans*-**384**. Als einziges Nebenprodukt hatte sich zu etwa 13% das entsprechende 1,2-Additionsprodukt gebildet. Auch die Noyori-Hydrierung von **384** verlief

vollkommen diastereoselektiv, jedoch überraschenderweise zu 1,3-*cis*-**385**. Möglicherweise kompensiert sich in *trans*-**384** der sterische Einfluss der Methyl- und Arylgruppe an C3, so dass die Hydrierung *trans*-selektiv zur Methylgruppe an C5 erfolgt. Das Amid 1,3-*cis*-**385** wurde in einer Ausbeute von 75% erhalten. Um zu überprüfen, ob diese Art der Stereodifferenzierung auch an anderen in 3-Methyl-substituierten Substraten erfolgt, wurde das gleiche Nucleophil auch an das Imin **296** addiert (Eintrag 5). Auch hier wurde *trans*-**386** diastereomerenrein gebildet. Die abschließende Hydrierung erfolgte mit einem *dr* von 5:95, wobei auch hier 1,3-*cis*-**387** als Hauptdiastereomer gebildet wurde. Die Ausbeute betrug 69%. Weiterhin wurde exemplarisch der *ee* der Hauptdiastereomere von **379** und **385** bestimmt. Dieser betrug jeweils 99% und war damit gegenüber den Vorläufern **312** bzw. **314** unverändert.

Zur Erhöhung der Breite übertragbarer Nucleophile wurde außerdem die Addition von Alkenyl-Normant-Cupraten untersucht. Zur Übertragung eines Vinylrests an das durch Tautomerisierung an Aktivkohle erhaltene Rohprodukt des Imins **283** wurden literaturbekannte Bedingungen angewendet (Schema 174).^[219] Hierbei fällt auf, dass das Normant-Cuprat formal substöchiometrisch vorliegt, da das Verhältnis von Grignard-Reagenz zu CuI <2:1 beträgt. Das Enamid **388** wurde nach einer Reaktionszeit von 90 min mit einem Diastereomerenverhältnis von 99:1 erhalten. Insgesamt verlief die Umsetzung frei von Nebenreaktionen, so dass neben **388** lediglich das aromatisierte Produkt **284** der ersten 1,4-Addition im Rohprodukt enthalten war.

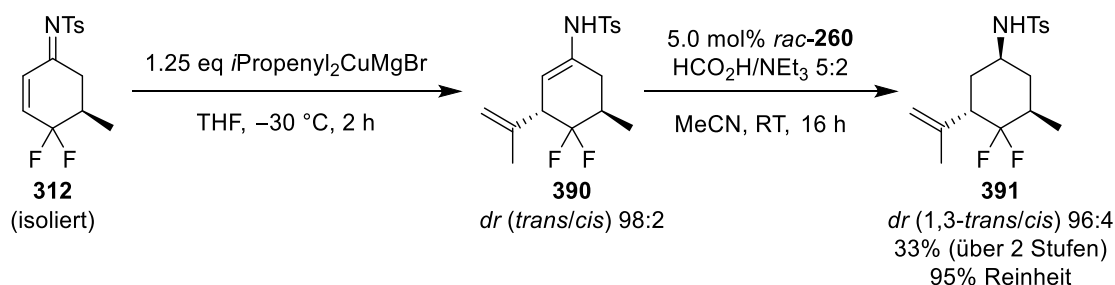


Schema 174: Diastereoselektive 1,4-Addition eines Vinylnucleophils an **283** per Normant-Cuprat und abschließende Reduktion.

Die Ergebnisse der Noyori-Hydrierung des Enamids **376** (vgl. Tabelle 32) legten nahe, dass eine signifikante Differenzierung der Reste in 3- und 5-Position nicht zu erwarten war. Daher wurde stattdessen mit NaBH₄ reduziert. Hierbei wurde *trans*-**388** zu einem Diastereomerenmisch **389** mit einem Verhältnis von 62:38 reduziert. Das Amid **389** wurde nach Säulenchromatographie in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 32% über vier Stufen, gerechnet ab **5**, mit einem Diastereomerenverhältnis von 70:30 erhalten.

Um nach der Addition eines Alkenylrests eine diastereoselektive Noyori-Hydrierung zu ermöglichen, wurde der sterische Anspruch der durch den Katalysator zu differenzierenden Substituenten modifiziert: Als Substrat für die Cuprat-Addition sollte nun das Imin **312**

eingesetzt werden, als Alkenylrest wurde die sterisch wesentlich anspruchsvollere Isopropenylgruppe ausgewählt. Die Bildung des Enamids **390** erfolgte in allen durchgeführten Versuchen (siehe Anhang, Tabelle F) mit hoher Diastereoselektivität, ebenso die Noyori-Hydrierung von **390** zu **391**. Im Gegensatz zur Synthese von **388** (vgl. Schema 174) kam es bei der Synthese von **390** zur Bildung eines hohen Anteils des aromatischen Nebenprodukts. Wurden Cuprat-Bildung und 1,4-Addition bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und mit einem Verhältnis von Grignard-Reagenz zu CuI von 2:1 durchgeführt, wurde **391** in 33% Ausbeute erhalten (Schema 175).

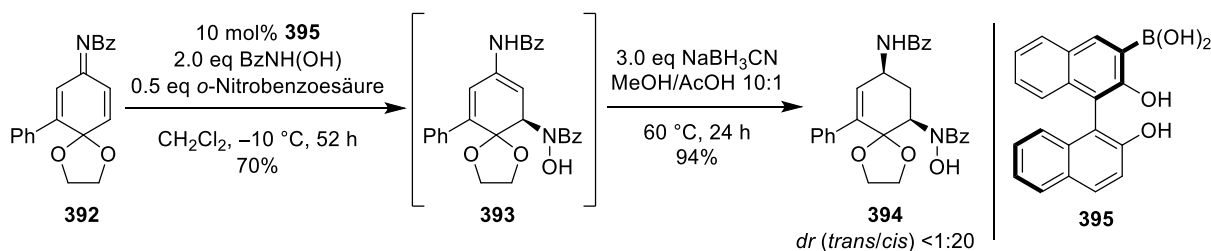


Schema 175: Diastereoselektive 1,4-Addition eines *iso*-Propenylnucleophils an **312** per Normant-Cuprat und abschließende Noyori-Hydrierung.

In der Literatur wurde die 1,4-Addition des Cuprats $(i\text{Propenyl})_2\text{CuMgBr}$ in THF über einen weiten Temperaturbereich von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und teilweise RT^[220] beschrieben, was gegen eine thermische Instabilität der genannten Spezies spricht. Bei der Betrachtung der Massenbilanzen fiel auf, dass die Rohproduktmasse der Noyori-Hydrierung erwartungsgemäß hoch war, wohingegen **391** nach Säulenchromatographie nur in einer niedrigen Ausbeute von 33% erhalten wurde. Dies deutet auf anteilige Zersetzung des Produkts auf Silicagel hin.

II.5.3 Diastereoselektive Reduktion

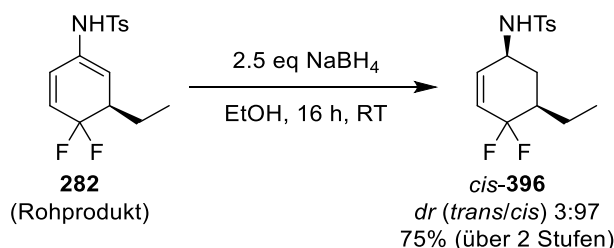
Wie oben beschrieben führte die weitere Umsetzung der 1,4-Addukte von Cyclohexadienimininen mit Hydrid-Nucleophilen zur Bildung hydrolysestabiler Sulfonamide. Erfolgt die Hydrid-Übertragung auf die C,N-Doppelbindung diastereoselektiv, werden α -chirale Amide mit definierter relativer Konfiguration des Stereozentrums erhalten, welche von großem Wert in der Wirkstoffsynthese sind. Ein Literaturbeispiel zu einer asymmetrischen Michael-Addition an ein Cyclohexadienimin mit nachfolgender diastereoselektiver Reduktion des erhaltenen Enamids wurde von Maruoka et al. vorgestellt. Hierin wurde zunächst Benzohydroxamsäure an ein *N*-Benzoylchinoniminketal (z.B. **392**) Boronsäure-katalysiert 1,4-addiert (Schema 176).^[221]



Schema 176: Sequenzielle stereoselektive Aza-Michael-Addition an das Chinoniminketal **392** und nachfolgende Hydrid-Reduktion nach Maruoka et al.^[221]

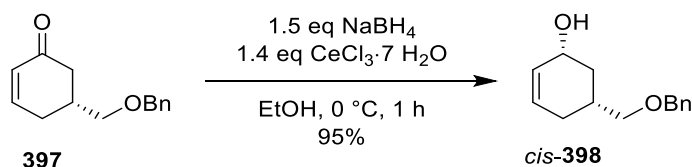
Die Reduktion mit NaBH_3CN führt dabei mit hoher Diastereoselektivität zum 1,3-*cis*-substituierten Benzylamid **394**, der zugrundeliegende Mechanismus wurde von den Autoren jedoch nicht diskutiert.

Eine ähnliche Reaktionssequenz wurde unabhängig von den Ergebnissen Maruokas in der eigenen Arbeit durchgeführt. Die Reduktion des Enamids **282** mit NaBH_4 lieferte das vom Cyclohexen abgeleitete Amid *cis*-**396** in einer Ausbeute von 75% über zwei Stufen, gerechnet ab **5** (Schema 177).



Schema 177: Reduktion des Enamids **282** mit NaBH_4 zum Cyclohexen-Derivat *cis*-**396**. Die Ausbeute ist bezogen auf **5**.

Die Reduktion in 5-Position substituerter Cyclohexenone mit NaBH_4 erfolgte in der Literatur ebenfalls *cis*-selektiv (Schema 178),^[222] wobei zur Verhinderung einer anteiligen 1,4-Reduktion CeCl_3 als Additiv verwendet wurde.^[223]

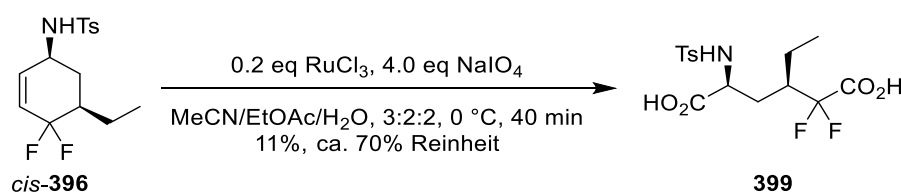


Schema 178: Diastereoselektive NaBH_4 -Reduktion des Enons **397** nach Carda, Marco et al.^[222]

Bei der *cis*-selektiven Reduktion von 3-Arylcyclohex-1-enamiden war bei Gebhardt und Millbrodt zum Erzielen einer hohen Diastereoselektivität dagegen die Verwendung von $\text{BH}_3 \cdot t\text{BuNH}_2$ notwendig.^[205,210]

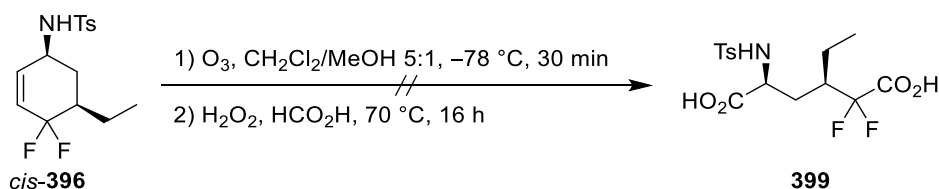
Eine nützliche Folgereaktion von *cis*-**396** ist die oxidative Spaltung der Doppelbindung. Durch Oxidation zur Dicarbonsäure kann die Amidodicarbonsäure **399** erhalten werden, bei der es sich um ein fluoriertes α -Aminosäurederivat handelt, welches für die Wirkstoffforschung interessant sein könnte. Aufgrund der elektronenarmen Doppelbindung ist *cis*-**396** jedoch ein anspruchsvolles Substrat, da der erste Schritt einer oxidativen Spaltung eine elektrophile Addition des sauerstoffübertragenden Reagenzes darstellt.

Die oxidative Spaltung der Doppelbindung von *cis*-**396** wurde mithilfe einer Lemieux-von-Rudloff-Oxidation durchgeführt (Schema 179).



Schema 179: Oxidative Spaltung von **396** per Lemieux-von-Rudloff-Oxidation zum α -Aminosäure-Derivat **399**.

Nach basisch-saurer Extraktion des Reaktionsgemischs wurde **399** jedoch nur in einer Ausbeute von 11% mit einer per ¹H-NMR-Spektrum abgeschätzten Reinheit von 70% erhalten. Als weitere Methode zur Synthese von **399** wurde eine Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung des Sekundärozonids durchgeführt (Schema 180).^[224]



Schema 180: Versuch der Ozonolyse von **396** mit oxidativer Aufarbeitung zum α -Aminosäure-Derivat **399**.

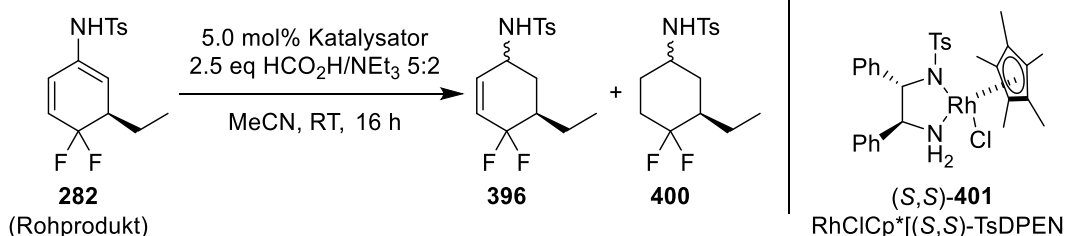
Die gewünschte Verbindung konnte jedoch im Rohprodukt nicht nachgewiesen werden, da lediglich Zersetzung stattgefunden hatte.

Die *cis*-selektive Reduktion des Enamids **282** mit NaBH₄ legte den Versuch nahe, auch eine *trans*-selektive Transferhydrierung zu untersuchen, um einen flexiblen Zugang zu α -chiralen Cyclohexylaminderivaten zu ermöglichen. Bei der Noyori-Hydrierung eines α,β -ungesättigten Imins oder dessen Enamid-Tautomers wird die in Konjugation stehende Doppelbindung meist ebenfalls anteilig hydriert. Daher wurden in der eigenen Arbeit von Beginn an 2.5 eq des HCO₂H/NEt₃-Gemischs verwendet, um die Hydrierung der zweiten Doppelbindung möglichst quantitativ miteinzuschließen. Auf diese Weise könnte das Amid *trans*-**ec** erhalten werden, welches formal durch die von Westmeier verwendete Syntheseroute (siehe Schema 120)

zugänglich wäre. Das dazu notwendige Imin ließe sich jedoch vermutlich nicht aus 4,4-Difluorcyclohexenon herstellen, da die hierzu notwendigen Reaktionsbedingungen (TsNH₂, Lewis-Säure, Toluol, Rückfluss)^[157] vermutlich zur Eliminierung von HF unter Bildung von 4-Fluorphenol führen würden.

Die Verwendung von *rac*-**260** (Tabelle 34) zeigte, dass zum größten Teil beide Doppelbindungen des Enamids **282** hydriert wurden (Verhältnis **396/400** 20:80) und die Hydrierung überwiegend *trans*-selektiv verlief (*dr trans/cis* beider Produkte 78:22), unabhängig davon, ob als Substrat das Enamid **282** (Eintrag 1) oder das Imin **283**, erhalten durch Tautomerisierung an Aktivkohle (Eintrag 2), eingesetzt wurde. Erneutes Anwenden der gleichen Hydrierungsbedingungen auf das Gemisch **396/400** führte zu keiner Änderung des Produktverhältnisses. Dies zeigt, dass der Noyori-Katalysator weder zur Hydrierung noch zur Isomerisierung der allylischen Doppelbindung in **396** in der Lage ist.

Tabelle 34: *trans*-Selektive Transferhydrierung von des Enamids **282** bzw des Imins **283**.

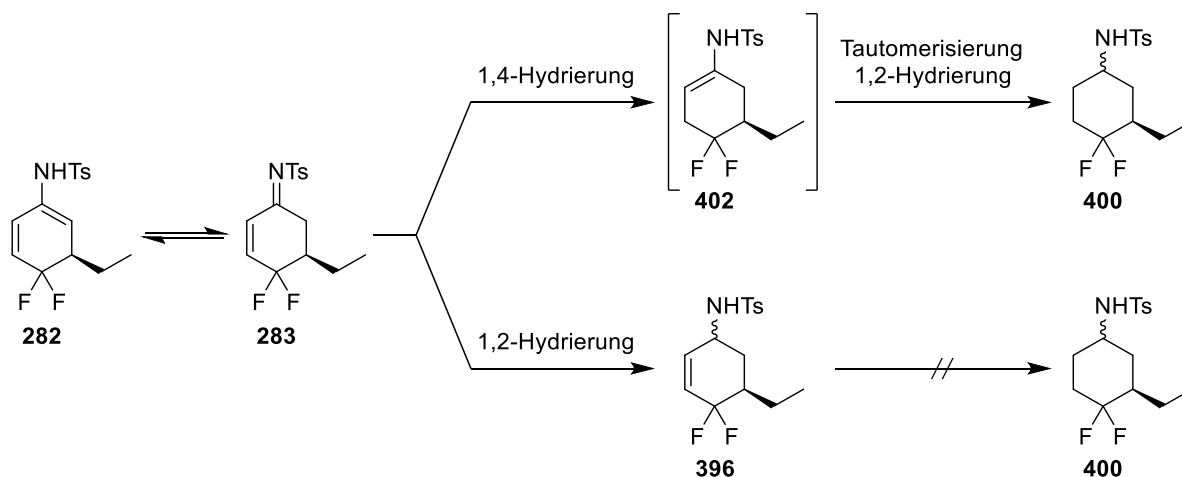


Eintrag	Substrat	Kat.	Anteil im Rohprodukt (¹⁹ F-NMR) ^a				Verhältnis 396/400	<i>dr trans/cis</i> (396+400)
			<i>trans</i> - 396	<i>cis</i> - 396	<i>trans</i> - 400	<i>cis</i> - 400		
1	282	<i>rac</i> - 260	4%	13%	63%	6%	20:80	78:22
2	283	<i>rac</i> - 260	5%	13%	64%	6%	20:80	78:22
3 ^b	<i>ent</i> - 282	(<i>S,S</i>)- 260	11%	7%	72%	3%	20:80	89:11
4 ^b	<i>ent</i> - 282	(<i>S,S</i>)- 401	2%	4%	76%	10%	7:93	85:15
5 ^{b,c}	<i>ent</i> - 282	(<i>S,S</i>)- 401	2%	5%	75%	9%	8:92	85:15

a: Die zu 100% fehlenden Anteile verteilen sich auf das aromatisierte 1,4-Addukt **284** und das 1,2-Addukt **285**.

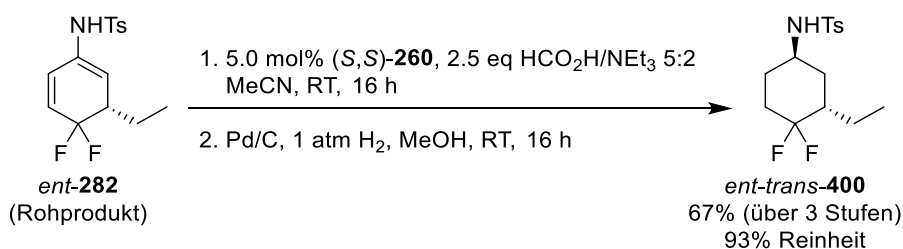
b: (*R,S,S*)-**L1** in erster 1,4-Addition eingesetzt. Entsprechend *ent*-**396** und *ent*-**400** erhalten. c: Hydrierung bei 0 °C durchgeführt.

Mechanistisch gesehen könnte eine simultane 1,2- und 1,4-Hydrierung von **283** ablaufen (Schema 181). Während das 1,4-Hydrierungsprodukt **402** nach Tautomerisierung ins entsprechende Imin weiter zum Cyclohexylamid **400** hydriert wird, führt die 1,2-Hydrierung von **283** zum Allylamid **396**.


 Schema 181: Plausibler Mechanismus für die parallele Bildung von **400** und **396**.

Um den enantiomerenreinen Katalysator (*S,S*)-**260** im *matched*-Fall verwenden zu können, wurde das Enantiomer von **282** eingesetzt (Eintrag 3). Das Verhältnis von **396** zu **400** blieb unverändert, dafür verbesserte sich das Diastereomerenverhältnis auf 89:11. Der wesentlich reaktivere Rhodiumkatalysator $\text{RhClCp}^*[(S,S)\text{-TsDPEN}]^{[225]}$ ((*S,S*)-**401**) wurde ebenfalls zur Hydrierung von *ent*-**282** eingesetzt (Eintrag 4). Damit wurde ein geringfügig höheres Verhältnis von **400** zu **396** erzielt, das Diastereomerenverhältnis betrug 85:15. Die Reaktion von *ent*-**282** mit (*S,S*)-**401** bei 0 °C lieferte ein quasi identisches Ergebnis (Eintrag 5).

Das nach der Transferhydrierung von *ent*-**282** mit (*S,S*)-**260** erhaltene Gemisch wurde einer heterogenkatalytischen Hydrierung unterzogen, um *ent*-**396** vollständig in *ent*-**400** zu überführen, welches in einem Diastereomerenverhältnis von 90:10 erhalten wurde (Schema 182).


 Schema 182: Vollständige Hydrierung von *ent*-**282** mittels Noyori- und heterogenkatalytischer Hydrierung.

Das Amid **400** konnte diastereomerenrein in einer Ausbeute von 67% isoliert werden, wobei sich aromatische Nebenprodukte aus der 1,4-Addition nicht vollständig abtrennen ließen, so dass *ent-trans*-**400** in einer Reinheit von 93% erhalten wurde.

Durch Röntgenstrukturanalyse wurde die absolute Konfiguration von *trans*-**400** bestätigt (Abbildung 16).

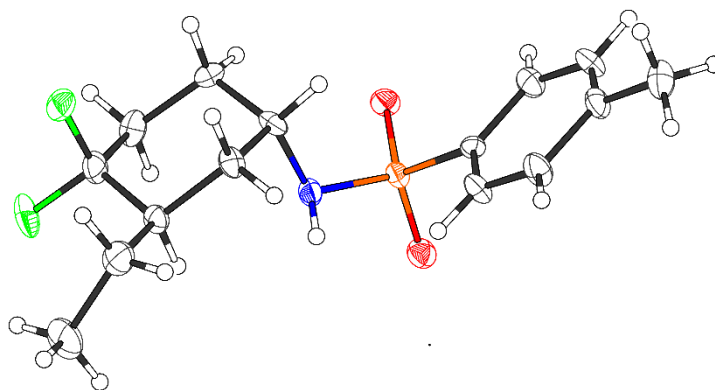


Abbildung 16: Bestätigung der absoluten Konfiguration von *trans*-**400** mittels Röntgenstrukturanalyse.

Die faciale Selektivität des Liganden (*S,R,R*)-**L1** in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Cyclohexadienimin **5** und an das Cyclohexenimin **257** ist also identisch. Die faciale Selektivität bei der Addition an letzteres wurde von Westmeier überprüft und ist wiederum identisch mit jener der Addition an Cycloalkenone.^[78] Der in *trans*-**400** beobachtete C- CF_2 -C-Bindungswinkel von 114.7° führt gegenüber dem C-C-C-Bindungswinkel von 111.4° im Cyclohexan^[226] zu keiner auffälligen Ringverzerrung. Damit ist der durch die CF_2 -Gruppe auftretende Effekt der Winkelaufweitung wesentlich geringer als in acyclischen Molekülen, für welche ein mittlerer C- CF_2 -C-Bindungswinkel von 118° angegeben wurde.^[227]

II.5.4 Diastereoselektive Strecker-Reaktion

Als weitere diastereoselektive Umsetzung des Imins **312** wurde die 1,2-Addition eines Cyanids untersucht. Nitrile sind wertvolle synthetische Vorläufer für Carbonylverbindungen oder primäre Amine. Für die diastereoselektive Cyanid-Addition an Enone wurde in der Literatur TMSCN als Cyanid-Quelle und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewis-Säure angegeben.^[228] Während im Literaturbeispiel die Umsetzung des Enons mit TMSCN in Gegenwart einer Lewis-Säure in Form einer 1,4-Addition ablief, erfolgte die Addition an das Imin **312** regioselektiv als 1,2-Addition (Tabelle 35, Eintrag 1). Die wässrige Aufarbeitung erfolgte nach 24 h. Der Umsatz betrug $<70\%$, wobei nur wenig Aromatisierung von **312** zu **202** eingetreten war. Das entsprechende Nitril **403** wurde in einem Diastereomerenverhältnis (*trans/cis*) von 6:94 gebildet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte *cis*-**403** diastereomerenrein in einer Ausbeute von 51% erhalten werden. Die Bestimmung der relativen Konfiguration erfolgte nach Isolierung und NOE-spektroskopischer Untersuchung des Minderdiastereomers, bei welchem sich herausstellte, dass die Sulfonamidgruppe an C1 und die Methylgruppe an C5 *trans* zueinander angeordnet sind (siehe Abbildung in Tabelle 35).

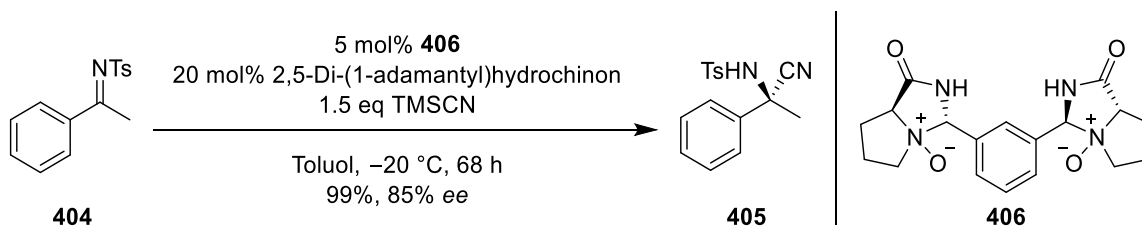
Tabelle 35: Initiale Reaktionsbedingungen der diastereoselektiven 1,2-Addition von TMSCN an das Imin **312**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen mit TMSCN	Um- satz ^a	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>) von 403 ^a	Ausb. <i>trans</i> - 403	Ausb. <i>cis</i> - 403
1	3 eq TMSCN, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 24 h	<70%	6:94	-	51%
2 ^b	3 eq TMSCN, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 72 h	85%	18:82	2%	11%
3	1.5 eq TMSCN, 0.2 eq Me ₃ NO, Toluol, 64 h	<89%	24:76	15%	51%

a: Bestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie. b: Ausgehend vom Rohprodukt des Enamids **311**.

Wurde statt des isolierten Imins **312** das Rohprodukt des Enamids **311** in der 1,2-Addition von TMSCN eingesetzt (Eintrag 2), kam es nach 72 h zu einem Umsatz von 85% und einem Diastereomerenverhältnis von 18:82. Das noch vorhandene Startmaterial lag ausschließlich in der Iminform vor. Gleichzeitig entfiel ein hoher Anteil des Rohprodukts auf den Aromaten **202**. Die Ausbeute des isolierten Produkts *cis*-**403** von lediglich 11% lässt darauf schließen, dass unter Lewis-sauren Bedingungen die Aromatisierung von **311** zu **202** wesentlich schneller erfolgt als die Tautomerisierung zu **312**. Vermutlich erhöht die Koordination von TMS⁺ an eines der beiden Fluoratome von **311** die Acidität des Protons an C5, sodass es unter Deprotonierung und Abspaltung von TMSF zur Bildung von **202** kommt.

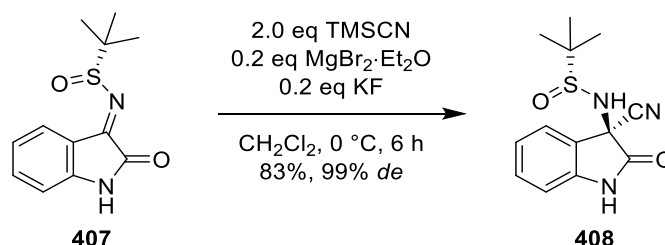
Ogleich diese initialen Ergebnisse bereits vielversprechend in Bezug auf die Diastereoselektivität der Reaktion waren, wurde versucht, durch die Wahl eines geeigneteren Aktivators für das Cyanierungsreagenz höhere Umsätze und Ausbeuten zu erzielen. In den Arbeiten von Feng et al. wurde beschrieben, dass chirale *N*-Oxide die asymmetrische 1,2-Addition von TMSCN an verschiedene *N*-Tosyl-Ketimine katalysieren. Die Aktivierung des Reagenzes erfolgt hierbei durch Koordination des Siliciumatoms an die Sauerstoffatome des *N*-Oxids. Die zusätzliche Koordination des sterisch anspruchsvollen Co-Katalysators 2,5-Di-(1-adamantyl)hydrochinon bewirkte einen stereoselektiven Angriff an das Substrat (Schema 183).^[229]



Schema 183: Asymmetrische organokatalytische Cyanid-Addition mithilfe des chiralen *N*-Oxids **406** nach Feng et al.^[229]

Zur Herstellung einer racemischen Vergleichsprobe wurden dort katalytische Mengen des *N*-Oxids von Trimethylamin eingesetzt. In der eigenen Arbeit ergab die 1,2-Addition von TMS-CN an das Imin **312** mit katalytischen Mengen Me₃NO (Eintrag 3) in Toluol nach 64 h Reaktionszeit einen Umsatz von <89% und ein mäßiges Diastereomerenverhältnis von 24:76. Obgleich die Gesamtausbeute höher als in den zuvor diskutierten Versuchen ausfiel, wurde das Hauptdiastereomer des Produkts aufgrund der geringeren Diastereoselektivität der Reaktion nur in 51% Ausbeute isoliert.

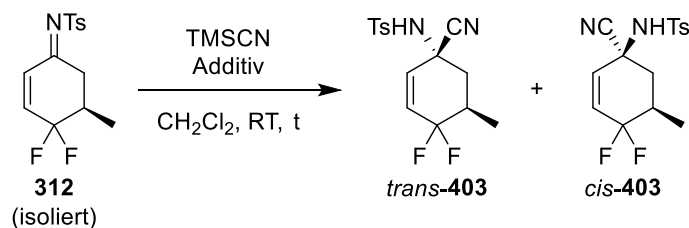
Xu et al. stellten fest, dass eine diastereoselektive 1,2-Addition von TMS-CN an von Isatin abgeleitete *N*-Sulfinylimine durch Zusatz verschiedener Lewis-Säuren mit hoher Diastereoselektivität erfolgte. Wurde der Reaktion des Weiteren KF hinzugefügt, konnte die Reaktionszeit verkürzt und die Ausbeute zusätzlich gesteigert werden. Als optimale Kombination wurde KF und MgBr₂·Et₂O (jeweils 10 mol%) ermittelt (Schema 184).^[230]



Schema 184: Diastereoselektive 1,2-Addition von TMS-CN an von Isatin abgeleitete Sulfinylimine nach Xu et al.^[230]

Der Zusatz von BF₃·Et₂O und 10 mol% KF zur 1,2-Addition von TMS-CN an das Imin **312** (Tabelle 36, Eintrag 1), führte auch nach 72 h Reaktionszeit nicht zu vollständigem Umsatz. Die Bildung des Produkts erfolgte in ähnlicher Diastereoselektivität und Ausbeute wie ohne den Zusatz von KF (vgl. Tabelle 35, Eintrag 1).

Tabelle 36: Einsatz fluoridhaltiger Aktivatoren in der diastereoselektiven 1,2-Addition von TMS-CN an das Imin **312**.

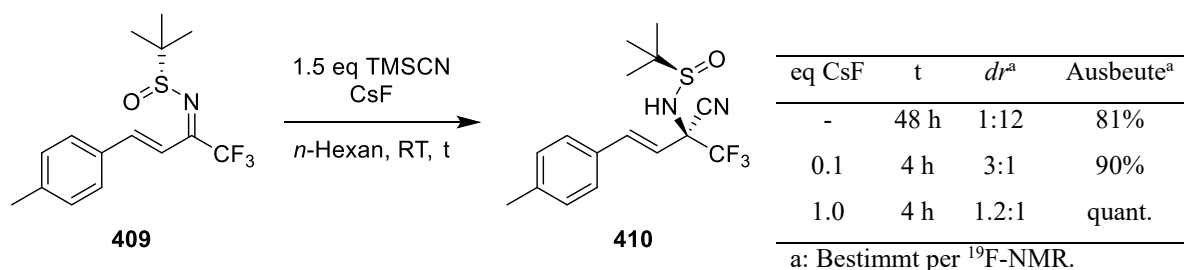


Eintrag	Reaktionsbedingungen mit TMS-CN	Um- satz ^a	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>) von 403 ^a	Ausb. <i>trans</i> - 403	Ausb. <i>cis</i> - 403
1	3 eq TMS-CN, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 0.1 eq KF, 72 h	85%	8:92	1%	50%
2	3 eq TMS-CN, 0.1 eq KF, 72 h	95%	36:64	26%	55%
3	3 eq TMS-CN, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 0.1 eq TBAF, 72 h	65%	67:33	26% ^b	13% ^b

a: Bestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie. b: Ausbeute von Mischfraktionen enthalten (Ausbeute aus NMR-Verhältnis berechnet).

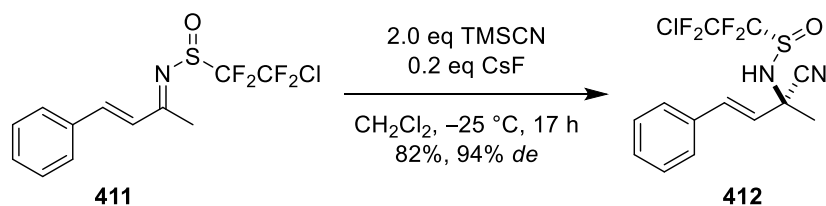
Durch den Zusatz von 10 mol% KF, jedoch ohne Zusatz von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Eintrag 2), wurde nach 72 h **403** in einer Gesamtausbeute von >80%, aber mit einem bescheidenen Diastereomerenverhältnis von 36:64, erhalten. Damit wurde der Vorteil der höheren Reaktivität des Systems wurde durch die geringere Diastereoselektivität kompensiert. Neben einer Verschlechterung der Diastereoselektivität wurde auch eine geringere Aromatisierung des Substrats festgestellt. Das Produkt *cis*-**403** wurde in einer Ausbeute von 55% isoliert.

Da eine sehr schlechte Löslichkeit von KF in CH_2Cl_2 beobachtet wurde, wurden 10 mol% TBAF als fluoridhaltiger Aktivator mit besserer Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zusätzlich zu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewis-Säure eingesetzt (Eintrag 3). Die Reaktion verlief in hohem Maße chemoselektiv und der Umsatz betrug nach 72 h 65%. Überraschenderweise war der *dr* von 67:33 genau invers gegenüber dem der Reaktion, die nur mit KF als Aktivator durchgeführt worden war. Die Ausbeute des Diastereomergemischs betrug in Summe allerdings nur 39%. Um die Nucleophilie von TMSCN bei der diastereoselektiven 1,2-Addition an α,β -ungesättigte *N*-Sulfinylketimine in unpolaren Lösungsmitteln zu erhöhen, verwendeten die Gruppen um Liu, Yang et al. CsF als Additiv, welches eine höhere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufweist als KF. Dabei stellten sie fest, dass die Verwendung sowohl katalytischer als auch stöchiometrischer Mengen CsF die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeute erhöht und die Diastereoselektivität der Reaktion invertiert (Schema 185).^[231]



Schema 185: Aktivierung von TMSCN mit CsF nach Liu, Yang et al.^[231]

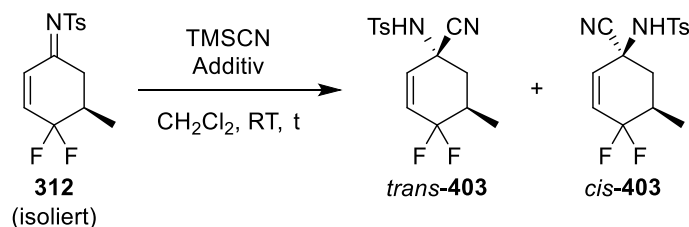
Auch Liu et al. setzten CsF als Additiv in der diastereoselektiven 1,2-Addition von TMSCN an (2-Chlortetrafluorethyl)sulfinylketimine ein und erhielten am Imin **411** eine Ausbeute von 82% und einen *de* von 94% (Schema 186).^[232]



Schema 186: Diastereoselektive 1,2-Addition von TMSCN an das 2-Chlortetrafluorsulfinylimin **411** nach Liu et al.^[232]

In der eigenen Arbeit führte die Verwendung von 2 eq CsF bei der 1,2-Addition von TMSCN an das Imin **312** bereits innerhalb einer Reaktionszeit von 29 h zu vollständigem Umsatz (Tabelle 37, Eintrag 1). Das Diastereomerenverhältnis war wie bei der Verwendung von TBAF invers und betrug 76:24. Die Ausbeute von *cis*-**403** und *trans*-**403** betrug 9% bzw. 29%. Wurde die Reaktion unter Zusatz von nur 0.2 eq CsF durchgeführt (Eintrag 2), war der Umsatz bereits über Nacht vollständig und das Diastereomerenverhältnis betrug 51:49. Vermutlich wird hier die Substratkontrolle von der komplementär wirkenden Additivkontrolle kompensiert. Obwohl das Diastereomeregemisch nicht vollständig getrennt werden konnte, wurde bei der Aufreinigung des Rohprodukts erstmals demonstriert, dass es möglich ist, **403** in einer Ausbeute von in Summe >90% zu isolieren. Die Ausbeute, unter Einbezug anteiliger Mengen von **403** in Mischfraktionen der Chromatographie, betrug 42% für *cis*-**403** und 49% für *trans*-**403**.

Tabelle 37: Einsatz von CsF in der diastereoselektiven 1,2-Addition von TMSCN an das Imin **312**.



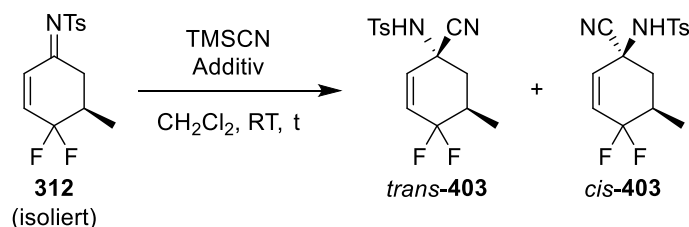
Eintrag	Reaktionsbedingungen mit TMSCN	Um- satz ^a	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>) von 403 ^a	Ausb. <i>trans</i> - 403	Ausb. <i>cis</i> - 403
1	2 eq TMSCN, 2 eq CsF, 29 h	quant.	76:24	29%	9%
2	2 eq TMSCN, 0.2 eq CsF, 18 h	quant.	51:49	49% ^b	42% ^b
3	2 eq TMSCN, 0.2 eq CsF, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 72 h	70%	13:87	7%	56%
4	2 eq TMSCN, 0.2 eq MgBr ₂ ·Et ₂ O, 72 h	>95%	13:87	2%	32%
5	2 eq TMSCN, 0.2 eq CsF, 0.2 eq MgBr ₂ ·Et ₂ O, 18 h	>95%	9:91	3%	55%

a: Bestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie. b: Ausbeute von Mischfraktionen enthalten (Ausbeute aus NMR-Verhältnis berechnet).

Die Kombination aus CsF und BF₃·Et₂O (Eintrag 3) führte wiederum auch nach 72 h nur zu einem Umsatz von 70%, eine aktivierende Wirkung von CsF wurde also in Gegenwart von BF₃·Et₂O nicht beobachtet. Stattdessen könnte sich möglicherweise CsBF₄ gebildet haben. Das Diastereomerenverhältnis betrug jedoch 13:87, was für eine deutliche Überlegenheit von BF₃·Et₂O gegenüber CsF in der Stereokontrolle spricht. Die Ausbeute von *cis*-**403** betrug 56%, die von *trans*-**403** 7%. Basierend auf das zurückgewonnene Startmaterial betrug die Ausbeute beider Diastereomere in Summe 90% und ist damit so gut wie in Eintrag 2. Als alternative Lewis-Säure wurden katalytische Mengen MgBr₂·Et₂O verwendet (Eintrag 4). Nach einer Reaktionszeit von 72 h wurde ein nahezu vollständiger Umsatz erreicht. Dies war hauptsächlich

auf die weit fortgeschrittene Aromatisierung von **403** zu **202** zurückzuführen. Das Diastereomerenverhältnis betrug 13:87, die Ausbeute von *cis*-**403** betrug aber lediglich 32%. Wurden zusätzlich 0.2 eq CsF verwendet (Eintrag 5), kam es bereits nach 18 h zu fast vollständigem Umsatz. Auch hier hatte substanziell Aromatisierung des Startmaterials stattgefunden. Das Diastereomerenverhältnis betrug 9:91, die Ausbeute von *cis*-**403** betrug 55%. Um zu untersuchen, ob unterschiedliche Caesiumsalze eine bevorzugte Bildung von *trans*-**403** bewirken können, wurde Cs₂CO₃ als weitere Caesiumquelle eingesetzt. Sowohl bei Verwendung stöchiometrischer (Tabelle 38, Eintrag 12) als auch katalytischer Mengen (Eintrag 13) Cs₂CO₃ wurde **403** mit geringer Diastereoselektivität und unter anteiliger Zersetzung des Startmaterials gebildet.

Tabelle 38: Übersicht zur Untersuchung der diastereoselektiven 1,2-Addition von TMSCN an das Imin **312**.



Eintrag	Reaktionsbedingungen mit TMSCN	Umsatz ^a	<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>)	Ausb.	Ausb.
			von 403 ^a	<i>trans</i> - 403	<i>cis</i> - 403
1	3 eq TMSCN, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 24 h	<70%	6:94	-	51%
2 ^b	3 eq TMSCN, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 72 h	85%	18:82	2%	11%
3	1.5 eq TMSCN, 0.2 eq Me ₃ NO, Toluol, 64 h	<89%	24:76	15%	51%
4	3 eq TMSCN, 0.1 eq KF, 72 h	95%	36:64	26%	55%
5	3 eq TMSCN, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 0.1 eq KF, 72 h	85%	8:92	1%	50%
6	3 eq TMSCN, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 0.1 eq TBAF, 72 h	65%	67:33	26% ^c	13% ^c
7	2 eq TMSCN, 2 eq CsF, 29 h	quant.	76:24	29%	9%
8	2 eq TMSCN, 0.2 eq CsF, 18 h	quant.	51:49	49% ^c	42% ^c
9	2 eq TMSCN, 0.2 eq CsF, 0.25 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 72 h	70%	13:87	7%	56%
10	2 eq TMSCN, 0.2 eq MgBr ₂ ·Et ₂ O, 72 h	>95%	13:87	2%	32%
11	2 eq TMSCN, 0.2 eq CsF, 0.2 eq MgBr ₂ ·Et ₂ O, 18 h	>95%	9:91	3%	55%
12	2 eq TMSCN, 1.0 eq Cs ₂ CO ₃ , 60 h	quant.	60:40	n.b.	n.b.
13	2 eq TMSCN, 0.1 eq Cs ₂ CO ₃ , 60 h	quant.	50:50	n.b.	n.b.
14	1.5 eq KCN, 0.4 eq 18-Krone-6, 24 h	ca. 50%	65:35	8% ^d	5% ^d

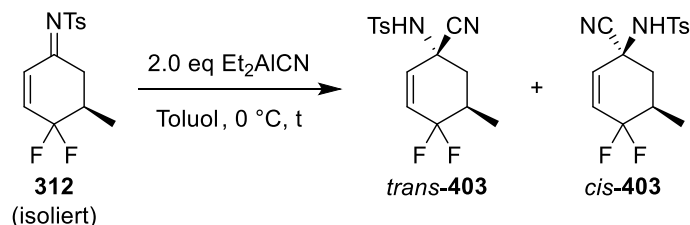
a: Bestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie. b: Ausgehend vom Rohprodukt des Enamids **311**. c: Ausbeute von Mischfraktionen enthalten (Ausbeute aus NMR-Verhältnis berechnet). d: Bestimmt aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts mit CH₂Ph₂ als Standard.

Untersucht wurde außerdem der Einsatz von KCN als Cyanidquelle und das Komplexieren des Kations mittels 18-Krone-6 (Eintrag 14). Dieses Verfahren wird in der Literatur zur

quantitativen Bildung von Cyanhydrinen^[233] oder α -Aminonitrilen^[234] verwendet. Nach 24 h betrug der Umsatz nur etwa 50%, die Diastereoselektivität war invers, aber nur bescheiden (65:35). Die Ausbeute beider Diastereomere im Rohprodukt, bestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie, betrug nur je <10%.

Eine vielversprechende Kombination von Eigenschaften weist das von Nagata et al. entwickelte Reagenz Et₂AlCN auf.^[235] Es fungiert sowohl als Cyanidquelle als auch als Lewis-Säure. Das Reagenz wird in der zugehörigen Nagata-Cyanierung eingesetzt, bei der Enone in β -Position cyaniert sowie ggf. *O*-silyliert werden können.^[236] Die Umsetzung des Imins **312** unter den für diese Reaktion typischen Bedingungen (Tabelle 39, Eintrag 1) ergab nach 20 h bereits einen Umsatz von >90%. Wie bei der Verwendung von TMSCN wurde 1,2- statt 1,4-Addition beobachtet. Die Diastereoselektivität war mit 30:70 allerdings mäßig und könnte allein auf Substratkontrolle beruhen. Die Ausbeute von *cis*-**403** betrug 50%. Die Wiederholung des Versuchs mit einer Reaktionszeit von 30 h führte zu vergleichbaren Ergebnissen (Eintrag 2). Die Verwendung von Et₂AlCN ist in Bezug auf Ausbeute des Hauptdiastereomers mit den Ergebnissen der Addition von TMSCN an **312** vergleichbar, wobei letzteres Reagenz gegenüber Et₂AlCN deutlich kostengünstiger ist.

Tabelle 39: Untersuchung der diastereoselektiven 1,2-Addition von Et₂AlCN an das Imin **312**.



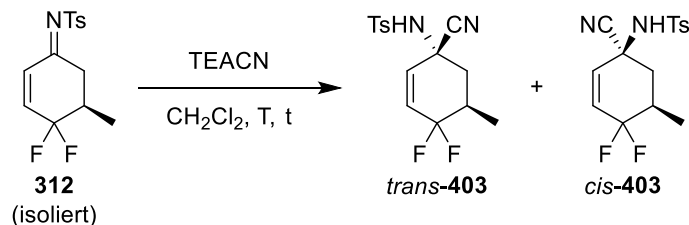
Eintrag	Reaktionsbedingungen mit Et ₂ AlCN	Umsatz ^a	<i>dr</i> (<i>trans</i> / <i>cis</i>)	Ausb.	Ausb.
			von 403 ^a	<i>trans</i> - 403	<i>cis</i> - 403
1	2 eq Et ₂ AlCN, Toluol, 0 °C, 20 h	>90%	30:70	14%	50%
2	2 eq Et ₂ AlCN, Toluol, 0 °C, 30 h	>95%	36:64	19% ^b	46%

a: Bestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie. b: Ausbeute von Mischfraktionen enthalten (Ausbeute aus NMR-Verhältnis berechnet).

Bei der Verwendung von TMSCN und TBAF (vgl. Tabelle 36, Eintrag 3) sollte *in situ* das Reagenz Tetrabutylammoniumcyanid (TBACN) gebildet werden. Dieses sollte aufgrund des in Lösung frei vorliegenden Cyanidions im Vergleich zu TMSCN keiner zusätzlichen Aktivierung

bedürfen. Als isoliertes Reagenz mit der gleichen Eigenschaft wurde Tetraethylammoniumcyanid (TEACN) eingesetzt (Tabelle 40, Eintrag 1). Die Umsetzung bei RT lieferte trotz quantitativen Umsatzes nach 24 h hauptsächlich Zersetzung des Startmaterials.

Tabelle 40: Untersuchung der diastereoselektiven 1,2-Addition von TEACN an das Imin **312**.



			<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>)	Ausb.	Ausb.
Eintrag	Reaktionsbedingungen mit TEACN	Umsatz ^a	von 403 ^a	<i>trans</i> - 403	<i>cis</i> - 403
1	2 eq TEACN, RT, 24 h	quant.	50:50	<10%	<10%
2	1 eq TEACN, 0 °C, 6 h	>85%	30:70	15%	46%
3	1.1 eq TEACN, 1 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 0 °C, 16 h	60%	3:97	-	48%
4	1.1 eq TEACN, 0.1 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 0 °C, 48 h	90%	52:48	38% ^b	36% ^b
5	2 eq TMSCN, 0.2 eq TEACN, 1 eq BF ₃ ·Et ₂ O, 0 °C, 72 h	80%	<3:97	-	25%

a: Bestimmt per ¹H-NMR-Spektroskopie. b: Ausbeute von Mischfraktionen enthalten (Ausbeute aus NMR-Verhältnis berechnet).

Die Durchführung der Reaktion bei 0 °C führte bereits nach 6 h zu einem Umsatz von ca. 85% (Eintrag 2). Das Diastereomerenverhältnis von 30:70 ähnelte dem der Addition mit TMSCN ohne Zusatz von Lewis-Säure. Das Ausmaß der Substratkontrolle ist also bei beiden Reagenzien vergleichbar. Das Hauptdiastereomer *cis*-**403** wurde in einer Ausbeute von 46% erhalten. Wurden stöchiometrische Mengen BF₃·Et₂O zugesetzt (Eintrag 3), betrug der Umsatz nach 16 h nur 60%. Die Diastereoselektivität war mit 3:97 jedoch sehr hoch. Trotz des geringen Umsatzes wurde *cis*-**403** in 48% Ausbeute erhalten. Bei der Verwendung von nur 0.1 eq BF₃·Et₂O (Eintrag 4) wurden beide Diastereomere im gleichen Verhältnis gebildet. Dies ist unerwartet, da **403** selbst ohne zusätzliche Lewis-Säure in einem 1:2-Verhältnis gebildet wurde (vgl. Eintrag 2). Beide Diastereomere wurden als Gemisch mit je knapp 40% Ausbeute erhalten. Der Versuch, TEACN katalytisch mit TMSCN als Coreagenz und stöchiometrischen Mengen Lewis-Säure einzusetzen (Eintrag 5), führte zum bis dato höchsten *dr* von <3:97. Dennoch wurde *cis*-**403** nur in 25% Ausbeute erhalten. Neben der Rearomatisierung von **312** zu **202** wurde die Bildung nicht weiter charakterisierter Zersetzungsprodukte beobachtet.

Diese Untersuchungsreihe soll mit einer Auflistung erkennbarer Trends zusammengefasst werden:

Die 1,2-Addition an das Imin **312** führte unter Substratkontrolle ohne Additiveinfluss mit allen getesteten Reagenzien zu einem (*trans/cis*)-Verhältnis von ca. 1:2. Die Verwendung von TMSCN erforderte für vollständigen Umsatz einen Aktivator. Der Zusatz verschiedener Kationen in Form ihrer Fluorid-Salze führte zu Ausbeuten bis 91%, diese Kationen zeigten jedoch in höherer Konzentration einen selektivitätsinvertierenden Effekt (*trans*-**403** wurde bevorzugt gebildet) und bewirkten partielle Zersetzung. Der Zusatz von BF₃·Et₂O ergab durch Verstärkung der Substratkontrolle effizient und in hoher Diastereoselektivität *cis*-**403**, führte aber zu einer geringeren Reaktivität und zu partieller Aromatisierung des Startmaterials. Letztere erfolgte in noch höherem Maße bei der Verwendung von MgBr₂·Et₂O. Die höchste erreichte Ausbeute von *cis*-**403** mit TMSCN betrug 56% (Tabelle 38, Eintrag 9). Unter Einbezug des erreichten Umsatzes von 70% ergibt sich eine hohe Umsatz-korrelierte Ausbeute von 80%.

Die Verwendung von Et₂AlCN bewirkte keine zusätzliche Diastereoselektivität, führt aber zur Bildung des Hauptdiastereomers in vergleichbarer Ausbeute wie TMSCN. Die höchste erreichte Ausbeute von *cis*-**403** betrug 50%.

Die Verwendung von TEACN allein hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität, das Reagenz war aber reaktiv genug, um ohne Aktivator eingesetzt zu werden. Bei Zusatz stöchiometrischer Mengen BF₃·Et₂O wurde *cis*-**403** in ähnlich hoher Ausbeute gebildet. Die höchste mit TEACN erreichte Ausbeute von *cis*-**403** betrug 48% (Tabelle 40, Eintrag 3). Die Umsatz-korrelierte Ausbeute beträgt hier ebenfalls 80%.

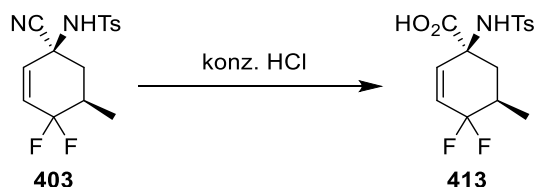
Die empfohlenen, weil am einfachsten zu realisierenden, Reaktionsbedingungen sind: 3 eq TMSCN, 0.25 eq BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, RT, 24 h; *dr* 6:94 und führten zu 51% Ausbeute von *cis*-**403**, was Umsatz-korrelierten 73% Ausbeute entspricht (Tabelle 38, Eintrag 1).

II.5.5 Transformation des Nitrils

Zur Gewinnung diverser funktionalisierter fluorierter Synthesebausteine sollte das Nitril **403** in Anlehnung an Literaturvorschriften transformiert werden.^[237] Derartige Transformationen sind allgemein sinnvoll, um zu zeigen, dass die mittels einer neuen Methode synthetisierten Verbindungen in eine Vielzahl nützlicher Derivate überführbar sind, welche in ihrer Gesamtheit im Idealfall eine weit gefächerte Folgechemie erlauben.

Es wurde versucht, das Nitril **403** durch Hydrolyse im Säuren in die entsprechende Carbonsäure **413** zu überführen. Diese Bedingungen wurden an ähnlichen Systemen bereits in der Literatur beschrieben.^[238] Unter thermischen Bedingungen (Tabelle 41, Eintrag 1) wurde jedoch kein Umsatz festgestellt und das Startmaterial in quantitativer Menge reisoliert.

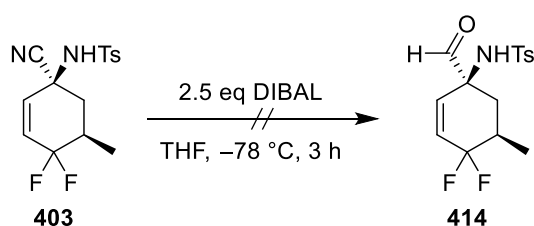
Tabelle 41: Versuch der Hydrolyse des Nitrils **403** zur Carbonsäure **413**.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Umsatz	Ausbeute
1	80 °C, 4 h	0%	-
2	Microwellenbestrahlung, 140 °C, 10 min	quant.	0%

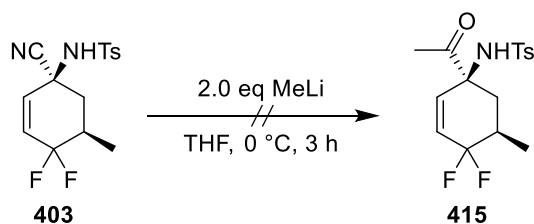
Eine weitere bewährte Methode zum Energieeintrag in funktionalisierte organische Moleküle ist die Microwellenbestrahlung. Auf diese Weise wird ein direkter und gleichmäßiger Energieeintrag in das Reaktionsgemisch erreicht. Unter den Reaktionsbedingungen im druckdichten Microwellengefäß (Eintrag 2) wurden jedoch ausschließlich TsNH₂ und weitere Zersetzungsprodukte von **403** generiert.

Eine Reduktion von **403** mit DIBAL zum entsprechenden Aldehyd lieferte innerhalb von 3 h vollständigen Umsatz (Schema 187). Es wurde jedoch lediglich Zersetzung des Startmaterials beobachtet.

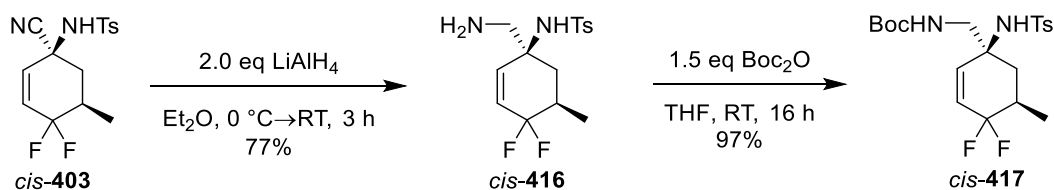


Schema 187: Versuch der Reduktion des Nitrils **403** zum Aldehyd **414** mittels DIBAL.

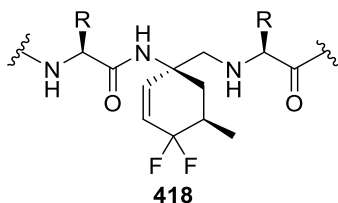
Weiterhin sollte mithilfe von MeLi ein Kohlenstoffnucleophil an das Nitril **403** addiert werden. Aufgrund der hohen Basizität des Lithiumorganyls wurden 2 eq eingesetzt, um im ersten Schritt das Sulfonamid zu deprotonieren und anschließend die Addition eines zweiten Äquivalents zu ermöglichen. Trotz des vollständigen Umsatzes innerhalb von 3 h wurde die Bildung des Methylketons **415** nicht beobachtet (Schema 188). Das ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemischs zeigte Zersetzung.


 Schema 188: Versuch der MeLi-Addition an das Nitril **403**.

Die Reduktion des Nitrils **403** zum primären Amin **416** (Schema 189) wurde analog zu Literaturbedingungen durchgeführt.^[237] Hierbei wurde das Amin **416** ohne weitere Aufreinigung spektroskopisch rein in einer Ausbeute von 77% erhalten.


 Schema 189: Reduktion des Nitrils **403** zum primären Amin **416** und Boc-Schätzung.

Per NOESY wurde die relative Konfiguration, die schon an **403** bestimmt wurde, bestätigt. Das Amin **416** wurde anschließend in nahezu quantitativer Ausbeute Boc-geschützt. Das auf diese Weise erhaltene Carbamat **417** könnte als lagerstabiles Derivat von **416** fungieren, welches aufgrund seiner funktionellen Gruppen in Peptidmimetika Anwendung finden könnte (Abbildung 17).^[239]


 Abbildung 17: Mögliche Anwendung des Amins **416** in der Peptidmimetika-Struktur **418**.

Das C1-Atom von **416** würde hierbei dem C α -Atom einer Aminosäure entsprechen. Aufgrund der fehlenden Carbonylgruppe würde es sich bei der Teilstruktur um einen Rückgrad-modifizierten Abschnitt der Peptidkette handeln.

E. Zusammenfassung und Ausblick

Am Ende dieser Dissertation befindet sich eine ausklappbare Übersicht über die in dieser Zusammenfassung diskutierten Verbindungen.

Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an Enone mit silylierendem Abfang der Enolate: Die Methode der asymmetrischen Rhodium/BINAP-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an Enone ermöglicht ein Abfangen der intermediären Enolate als Silylenolether. Hierzu war aus Vorarbeiten bekannt, dass keine direkte Silylierung der Zirconenolate mit TMSCl erfolgt. Im ersten Teil der vorliegenden Dissertation wurde gezeigt, dass eine Direktsilylierung der Zirconenolate auch mit dem reaktiveren TMSOTf nur in sehr geringem Maße erfolgt. Der Silylenolether **90** (siehe Abbildung 18) und das entsprechende unsilylierte Keton **102** wurden einem 9:91-Verhältnis erhalten. Zur quantitativen Silylierung der intermediären Zirconenolate ist somit zunächst die Überführung in die entsprechenden Lithiumenolate durch Zugabe eines Überschusses MeLi erforderlich. Die Substratbreite der 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocenchlorid wurde an Cyclopentenon (**95**), Cyclohexenon (**41**) und Cycloheptenon (**82**) unter Abfangen der Enolate als TMS- und TBDMS-Enolether demonstriert, wobei gute bis sehr gute Ausbeuten von 82-98% und Enantiomerenüberschüsse von 93-97% erzielt wurden. Mit der Methode wurden außerdem Silyloxy-, Phenyl- und Cyclohexyl-substituierte Alkenylzirconocene mit sehr guten 96-97% *ee* auf Cyclohexenon (**41**) übertragen und die 1,4-Addukte jeweils als Trimethylsilylenolether in guten bis sehr guten Ausbeuten von 85-94% isoliert (Abbildung 18).

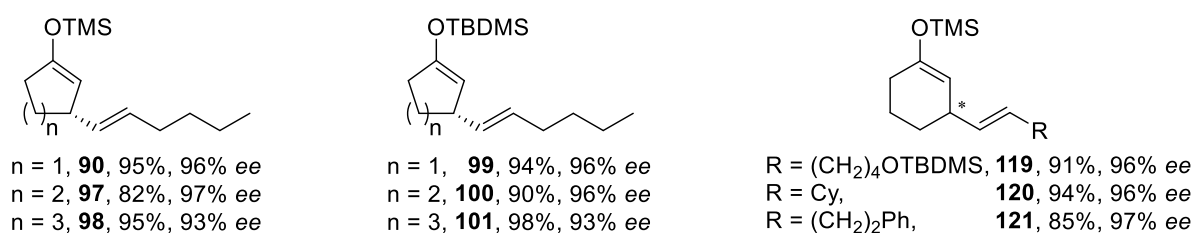


Abbildung 18: Produkte der asymmetrischen Rhodium-katalysierten 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an cyclische Enone mit silylierendem Abfang der intermediären Enolate.

Bei der 1,4-Addition von Hex-(1*E*)-enylzirconocenchlorid an das acyclische Enon **106** führte erst eine erneute Optimierung der Lithiierungsbedingungen zu quantitativer Silylierung unter Bildung des entsprechenden Produkts **4**. Hierbei wurde gezeigt, dass das (*E/Z*)-Verhältnis des Silylenolethers **4** von 26:74 dem des entsprechenden Zirconenolats **108** entspricht, und letzteres auch bei erhöhter Temperatur konfiguratativ stabil ist. Damit lässt das beobachtete (*E/Z*)-

Verhältnis von **108** unmittelbare Rückschlüsse auf die Reaktivkonformation des Startmaterials **106** zu.

Mit dem Katalysatorsystem Rhodium/BINAP konnte die Stereoinduktion des Stereozentrums im Enon **112** übersteuert werden. Das resultierende Keton **116** wurde mit einem *dr* (*trans/cis*) von 1:9 erhalten, die isolierte Ausbeute an *cis*-**116** betrug 68%.

In künftigen Arbeiten sollte untersucht werden, inwieweit die Methode mit der Verwendung β,β -disubstituierter Enone zum Aufbau quartärer Stereozentren kompatibel ist. Aufgrund des höheren sterischen Anspruchs der Substrate wäre hier möglicherweise der Wechsel zu einem reaktiveren Katalysatorsystem, wie Rhodium in Kombination mit chiralen Dien-Liganden, notwendig.

Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Titan- und Magnesiumorganylen an Cyclohexenon: Die Verwendung von Alkenylbromiden als Vorläufer für Alkenylnucleophile bietet den Vorteil, dass Substitution und Konfiguration der Doppelbindung bereits vorgegeben sind. Der Versuch, aus Alkenylbromiden, durch Brom-Lithium-Austausch und Umsetzung mit $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, Alkenyltitanate des Typs $\text{AlkenylTi}(\text{OiPr})_4\text{Li}$ zu erzeugen, scheiterte an der thermischen Labilität der Titanate. Beim Versuch der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition des Titanats $\text{VinylTi}(\text{OiPr})_4\text{Li}$ an Cyclohexenon (**41**) unter *in situ*-Silylierungsbedingungen wurde zwar die Bildung des gewünschten, bisher nicht enantioselektiv zugänglichen, Silylenolethers **138** per NMR-Spektroskopie detektiert und der *ee* auf 94% bestimmt, jedoch handelte es sich hierbei nur um Spuren der Verbindung. Die 1,4-Addition des entsprechenden Titanats, welches aus VinylMgBr hergestellt wurde, führte ebenfalls nur zur Bildung geringer Mengen des Produkts. Auch die Titanatbildung in Et_2O sowie die Rhodium-katalysierte Umsetzung bei tiefen Temperaturen erwiesen sich als nicht zielführend. Damit bleibt die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von sp^2 -Nucleophilen unter *in situ*-Silylierung auf Aryltitanate beschränkt. Verfolgenswert erscheint dagegen die asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylalanaten, deren Machbarkeitsnachweis im Rahmen dieser Arbeit erbracht wurde. Das entsprechende Keton **143** wurde mit 41% *ee* gebildet und in 52% Ausbeute isoliert.

Die asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Aryltitanaten des Typs $\text{ArTi}(\text{OiPr})_4\text{MgBr}$ an Cyclohexenon (**41**) unter *in situ*-Silylierung wurde im Hinblick auf den künftigen Einsatz funktionalisierter Arylnucleophile untersucht. Bei der Verwendung des Aryltitanats $\text{ArTi}(\text{OiPr})_4\text{MgBr}$ wurde der gewünschte Silylenolether **133** mit bis zu 99% *ee* gebildet. Im besten Falle wurde **133** mit einem Anteil von 74% im Produktgemisch mit 97% *ee*

erhalten, was ein gutes Ausgangsergebnis für weitere Untersuchungen darstellt. Ebenso wurde jedoch anteilig das entsprechende 1,2-Additionsprodukt **148** gebildet. Der *ee* von 28-41% in Anwesenheit von $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ lässt vermuten, dass die Bildung von **148** ebenfalls, zumindest anteilig, über den Katalysator verlief und nicht über freies PhMgBr . Die Verwendung von Letzterem in der Rhodium-katalysierten Addition an Cyclohexanon ohne die vorherige Transmetallierung auf Titan führte sowohl unter Zusatz von TMSCl als auch in dessen Abwesenheit zu maximal 79% *ee* des entsprechenden 1,4-Addukts **57**, wobei hauptsächlich das 1,2-Addukt **148** in racemischer Form gebildet wurde.

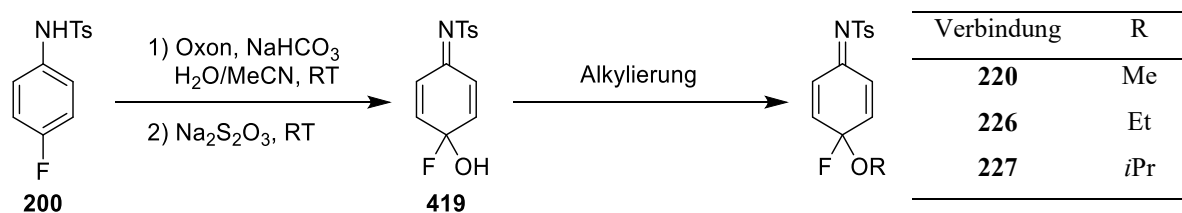
Die Rhodium-katalysierte 1,4-Addition funktionalisierter Arylnucleophile wurde am Beispiel von $4\text{-NC-C}_6\text{H}_4\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$, hergestellt mittels des „Turbo-Grignards“ $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$, untersucht. Hieraus ergab sich jedoch nicht die Bildung des gewünschten Ketons **151**, sondern lediglich eine Hintergrundreaktivität in Form von 1,2-Addition. Eine weitere Klasse funktionalisierbarer Magnesiumorganyle, die gemischt substituierten Magnesate, erwiesen sich aufgrund der unselektiven Übertragung der vorhandenen organischen Reste und ebenfalls hoher Hintergrundreaktivität als ungeeignet für den Einsatz in Rhodium-katalysierten Reaktionen.

Die niedrige Regioselektivität bzw. die hohe Hintergrundreaktivität von Aryltitan- und Magnesiumverbindungen lässt deren weitere Untersuchung in Rhodium-katalysierten 1,4-Additionen nicht sinnvoll erscheinen. Die thermische Stabilität der Alkenyltitanate des Typs $\text{AlkenylTi}(\text{OiPr})_4\text{Li}$ ließe sich dagegen möglicherweise durch Variation der Substituenten am Titan erhöhen. So ist beispielsweise von den Alkenyltitantriamiden des Typs $\text{AlkenylTi}(\text{NEt}_2)_3$ bekannt, dass sie sich erst bei Temperaturen $>100\text{ }^\circ\text{C}$ zersetzen.^[98] Weiterhin wurden von Nöth et al. im NMR-Maßstab Verbindungen des Typs $\text{AlkenylTi}(\text{OAr})_3$ synthetisiert, über deren thermische Instabilität allerdings nicht berichtet wurde.^[240] Aus entsprechenden Tetraaryloxytitan-Verbindungen, und unter eventueller Zuhilfenahme sterisch anspruchsvoller Gruppen an den Aryloxygruppen, ließen sich möglicherweise temperaturstabilere Alkenyltitanate generieren, mit deren Hilfe eine asymmetrische Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von Alkenylnucleophilen, ausgehend von den entsprechenden Alkenylbromiden, unter *in situ*-Silylierungsbedingungen erfolgen könnte.

Mittels Rhodium-katalysierter 1,4-Addition von Alkenylalanaten könnten in Zukunft auch Alkenylnucleophile eingesetzt werden, deren enantioselektive Übertragung mit bestehenden Methoden nicht möglich ist. Eine weitere Untersuchung wäre daher lohnenswert.

Synthese von Cyclohexadienimininen: Im zweiten Teil der vorliegenden Dissertation wurde die Synthese fluorierter Cyclohexa-2,5-dienimine und deren Anwendung in asymmetrischen 1,4-Additionen untersucht. Die von Jouannetaud et al. vorgestellte Methode der oxidativen Fluorierung von *N*-Tosylaniliden zur Synthese des 4,4-Difluorcyclohexa-2,5-dienimins **5** mithilfe hypervalenter Iodreagenzien und HF/Pyridin wurde in Bezug auf Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen untersucht. Die Ausbeute an **5** wurde durch Verminderung der Konzentration der Reaktanden von den in der Literatur berichteten 47% auf maximal 73% gesteigert. Bei der Wiederholung der Synthese wurden jedoch schwankende Ausbeuten zwischen 34% und 73% erhalten, die darauf hindeuten, dass die Qualität der Reagenzien zur Erzielung einer hohen Ausbeute ausschlaggebend ist. Als Nebenreaktion trat die Bildung des Acetoxy-substituierten Nebenprodukts **205**, durch konkurrierenden nucleophilen Angriff des im Verlauf der oxidativen Fluorierung aus dem hypervalenten Iodreagenz freigesetzten Acetats, auf. Die Unterdrückung dieser Nebenreaktion durch gezielte Variation des Iodreagenzes führte jedoch nicht zu einer Steigerung der Ausbeute an **5**. Mithilfe der oxidativen Fluorierung wurden auch die Methyl-substituierten Cyclohexadienimine **210** und **211** in 70% bzw. 61% Ausbeute erhalten. Die Synthese des in 4-Position geminal Fluor- und Alkoxy-substituierten Cyclohexadienimins **220** war mithilfe hypervalenter Iodreagenzien jedoch weder von **200** noch von **204** ausgehend möglich. Weiterhin wurde das 2,4,4-Trimethylcyclohexadienimin **219** nach einer Methode der eigenen Arbeitsgruppe aus dem entsprechenden Cyclohexadienon **218** in 50% Ausbeute hergestellt.

Die Synthese des Imins **5** könnte durch Kombination von HF/Pyridin mit dem von Peddinti et al. vorgestellten System verbessert werden, in dem eine katalytische Menge PhI *in situ* mittels *m*CPBA als Cooxidans das hypervalente Iodreagenz bildet.^[131b] Das als Nebenprodukt der oxidativen Fluorierung entstehende H₂O könnte durch den Zusatz von Molekularsieb abgefangen werden. Eine alternative Synthese der bisher nicht zugänglichen Derivate **220**, **226** und **227** könnte aus dem Anilid **200** in Anlehnung an eine Methode von Carreño, Urbano et al. zur Synthese von 4-Hydroxycyclohexadienonen erfolgen (Schema 190).^[241]



Schema 190: Potenzieller Zugang zu den Iminen **220**, **226** und **227** durch Oxidation mit Oxon, Reduktion des entstehenden Hydroperoxids und Alkylierung in Anlehnung an eine Methode von Carreño, Urbano et al.^[241]

Kupfer-katalysierte 1,4-Addition an Cyclohexadienimine: Für die Kupfer/Phosphoramiditligand-katalysierte 1,4-Addition von Et_2Zn erwies sich das 4-Methyl-4-methoxycyclohexadienimin **246** als ungeeignet, da die Rearomatisierung des Produkts durch Eliminierung von MeOH zu **264** auftrat. Diese fand in wesentlich stärkerem Ausmaß statt als in der Literatur am entsprechenden Cyclohexa-2,5-dienon berichtet. Außerdem trat eine reduktive Rearomatisierung des Startmaterials auf, welche Kupfer-katalysiert, vermutlich mit Et_2Zn als Redoxpartner, verläuft. Insgesamt wurden daher maximal 50% Anteil des Enamids **261** im Produktgemisch festgestellt.

Als geeigneteres Substrat erwies sich das 4,4-Difluorcyclohexadienimin **5**, dessen Reaktionsprodukte aufgrund des Strukturmotivs der CF_2 -Gruppe potenziell für die Wirkstoffforschung interessant sind. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn ergab für das Produkt **282/283** eine Chemoselektivität von 90% bei 94% *ee*, bei Zusatz von 10 eq Styrol sogar 97% *ee*, wofür die Vermeidung einer radikalischen Hintergrundreaktivität analog den Untersuchungen von Alexakis et al. postuliert wird. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Tautomerengemischs **282/283** führte zur vollständigen Tautomerisierung des 1,4-Additionsprodukts zum Imin **283**, die isolierte Ausbeute betrug hierbei jedoch nur 42%. Eine Tautomerisierung von **282** zu **283** wurde ebenfalls durch Rühren über Aktivkohle erreicht. Auf diese Weise konnte **283** in einer NMR-spektroskopisch ermittelten Ausbeute von 85% für Folgetransformationen zugänglich gemacht werden. Alternativ führte eine säulenchromatographische Aufreinigung nach erfolgter Tautomerisierung an Aktivkohle zu 61% isolierter Ausbeute von **283**. Auch in säurehaltigem CDCl_3 wurde eine Tautomerisierung von **282** zu **283** beobachtet, so dass allgemein ein säurekatalysierter Mechanismus postuliert wird.

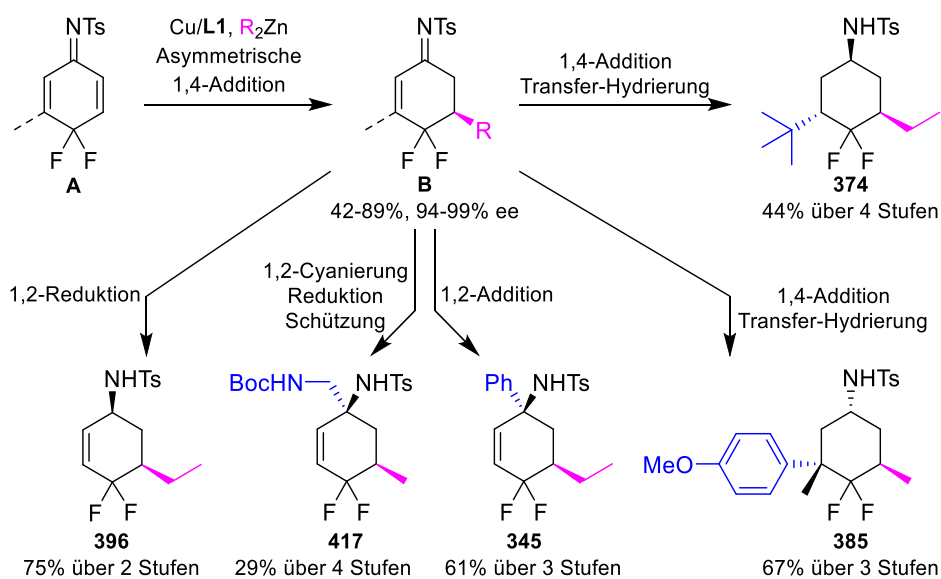
Die ausgearbeitete Methode wurde erfolgreich auf das Imin **211** angewendet und um die Verwendung von Me_2Zn erweitert, wobei die Imine **296**, **312** und **314** mit hervorragenden 98-99% *ee* gebildet und in 76-89% Ausbeute isoliert wurden. Die Addition an **211** fand jeweils regioselektiv auf der Seite der disubstituierten Doppelbindung statt. Bei der Reaktion der Imine **210** und **302** trat schon während der Reaktion Rearomatisierung des entsprechenden Produkts ein. Das weniger aktivierte und zugleich sterisch anspruchsvollere Imin **219** lieferte keinen Umsatz.

Die Umsetzung von Cyclohexadienimininen in Rhodium/BINAP-katalysierten 1,4-Additionen von Metallorganylanen führte in allen Fällen zur reduktiven Rearomatisierung der

Startmaterialien, welche hier als Chinon-analoge Oxidationsmittel fungierten, was auf eine Inkompatibilität der Redoxpotenziale der Reaktanden hindeutet.

Um eine Reduktion des Startmaterials zum entsprechenden Aromaten zu verhindern, müssten in zukünftigen Arbeiten zunächst die Redox-Potenziale dieser Teilreaktion sowie der Rhodium/BINAP-katalysierten Dimerisierung von PhZnCl zu Biphenyl durch Cyclovoltammetrie bestimmt werden. Nachdem die Redoxpotenziale der Teilreaktionen bekannt sind, könnte auf Basis dieser Ergebnisse eine Neubewertung der Reaktionsbedingungen (z.B. Variation des Lösungsmittels, des Liganden oder der elektronenziehenden Gruppe am Stickstoff) erfolgen.

Diastereoselektive Folgereaktionen der 1,4-Monoaddukte: Nach erfolgter 1,4-Addition an die Cyclohexadienimine **A** wurden die entsprechenden Monoaddukte **B** durch Säulenchromatographie bzw. Tautomerisierung an Aktivkohle zugänglich gemacht und einer Auswahl diastereoselektiver Derivatisierungen unterzogen (Schema 191).



Schema 191: Asymmetrische 1,4-Addition an die Cyclohexadienimine **A** und diastereoselektive Folgereaktionen der Monoaddukte **B**. Sämtliche Ausbeuten sind ab **A** angegeben.

Ein weiterer 1,4-Additionsschritt von Et_2Zn an das erhaltene Cyclohexenimin **283** unter Verwendung des gleichen Katalysatorsystems führte zu anteiliger Übersteuerung des Stereozentrums in 5-Position, jedoch nicht in dem Ausmaß, wie es an einem ähnlichen Cyclohexenon-system aus der Literatur bekannt ist. Durch anschließende Reduktion wurde das 3,5-disubstituierte Cyclohexylamid **342** in 64% über 4 Stufen erhalten.

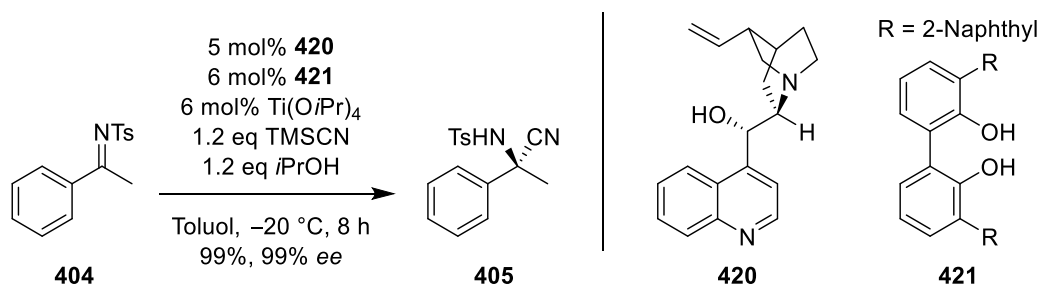
In der Rhodium/BINAP-katalysierten diastereoselektiven Addition an **283** wurde im *matched*-Fall die erwartete 1,4-Addition beobachtet, im *mismatched*-Fall dagegen die Bildung des 1,2-Additionsprodukts **345** mit gegenüber der 1,4-Addition inverser facialer Selektivität (siehe Schema 191). Der Einsatz von *rac*-BINAP belegte, dass in dieser regiodivergenten Addition beide Produkte mit ähnlicher Reaktionsgeschwindigkeit gebildet werden.

Mittels diastereoselektiver Addition von Alkyl-, Alkenyl- und Arylcupraten und abschließender Noyori-Hydrierung wurden in 3- und 5-Position substituierte Cyclohexylamide wie **374** und **385** mit zumeist hoher Diastereoselektivität gebildet und in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten von 32-67%, gerechnet ab dem jeweiligen Cyclohexadienimin **A**, isoliert (siehe Schema 191).

Auch *trans*- und *cis*-selektive Reduktionen des Imins **283** wurden durchgeführt. Hierbei lieferte letztere mit NaBH₄ als Reagenz das Cyclohexenylamid **396** (siehe Schema 191), von welchem ausgehend erste Ergebnisse zum oxidativen Abbau zur Dicarbonsäure **399** erhalten wurden. Die *trans*-selektive Noyori-Hydrierung von *ent*-**282** mittels des Katalysators (*S,S*)-**260** und anschließender Hydrierung mit H₂ und Pd/C lieferte das Cyclohexylamid *ent*-**400** in 67% über 3 Stufen, gerechnet ab dem Cyclohexadienimin **A**.

Als weitere Folgereaktionen der Monoaddukte **B** wurde eine diastereoselektive Strecker-Reaktion durchgeführt, deren Produkt reduziert und als Boc-geschütztes Derivat **417** erhalten wurde (siehe Schema 191).

Eine Alternative zur Steigerung der Ausbeute der diastereoselektiven Strecker-Reaktion des Imins **312** könnten organokatalytische Methoden, wie die von Feng et al. sein (siehe Schema 183).^[229] Entsprechend könnte das Katalysatorsystem die Aktivierung von TMS-CN bewirken und im *matched*-Fall für eine diastereoselektive Übertragung des Cyanids sorgen. Eine weitere Methode aus der gleichen Arbeitsgruppe nutzte einen Komplex aus Cinchonin (**420**), dem Biphenyl **421** und Ti(O*i*Pr)₄ zur enantioselektiven Cyanid-Übertragung (Schema 192).^[242]



Schema 192: Asymmetrische Strecker-Reaktion nach Feng et al. als mögliches Vorbild für eine diastereoselektive organokatalytische Cyanid-Addition an das Imin **312**.^[242]

Neben der Cyanid-Übertragung sollte die diastereoselektive Addition weiterer C-Nucleophile in 1-Position der Imine **B** untersucht werden. Interessant wären beispielsweise der Einsatz von TMSCF_3 zur diastereoselektiven Trifluormethylierung^[230] oder die Untersuchung der diastereoselektiven Rhodium-katalysierten 1,2-Addition von AlMe_3 in Anlehnung an Methoden der eigenen Arbeitsgruppe.

Die Synthese von **399** sollte unbedingt weiter untersucht werden, da auf diese Weise der Zugang zu einem difluorierten α -Aminosäurederivat möglich wäre, welches nach erfolgter Detosylierung für die Synthese fluorhaltiger Peptide interessant wäre.

Allgemein wurde die Detosylierung von *N*-Tosylamiden in der eigenen Arbeitsgruppe beschrieben und sollte in künftigen Arbeiten auf die im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten Verbindungen angewendet werden, um die Anzahl potenzieller Kandidaten fluorierter Wirkstoffe weiter zu erhöhen.

F. Experimental Section

I. General Part

^1H - and ^{13}C NMR spectra were recorded at 300, 400 or 500 MHz (75, 100 or 125 MHz, respectively) on a Bruker AV 300, DRX 400, AV 500 or DRX 500 instrument. ^1H chemical shifts are reported as δ values relative to the residual proton signal in CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm) or $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = 2.50$ ppm) as internal standard. ^{13}C chemical shifts are reported as δ values relative to CDCl_3 ($\delta = 77.16$ ppm) or $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = 39.52$ ppm) as internal standard. ^{13}C NMR spectra are ^1H -decoupled. ^{19}F NMR spectra were measured at 282 MHz on a Bruker AV 300 instrument as δ values relative to CFCl_3 ($\delta = 0.00$ ppm) as internal standard. ^{19}F NMR spectra are ^1H -decoupled. Electrospray ionization (ESI) mass spectra were recorded on a Finnigan LTQ FT spectrometer. GC-MS analysis was performed on an Agilent 6890 gas chromatograph, coupled with a Hewlett Packard 5973 mass selective detector at 70 eV. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter or a Krüss P8000-PT polarimeter. $[\alpha]_D^{20}$ values are given in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$. Melting points are uncorrected. Gas chromatograms were recorded in constant linear velocity mode on a Shimadzu GC-2010 Plus with an AOC-20i autosampler or on a Shimadzu GC-17A ver.3. Helium was used as carrier gas. Temperature programs are given with the respective compounds. HPLC chromatograms were recorded on a JASCO instrument equipped with a JASCO MD-2010 Plus multiwavelength detector. Methods are given with the respective compounds. IR spectra were recorded as neat substances on a Bruker Alpha-P FT-IR spectrometer. Racemic samples were prepared using a racemic catalyst, if not stated otherwise. Diastereomeric ratios were determined by ^1H or ^{19}F NMR spectroscopy at 300 MHz or 282 MHz, respectively. The relative configuration of the products was determined by NOESY. All moisture-sensitive reactions were carried out under argon in flame-dried glassware. Column chromatography was carried out on MN Kieselgel 60 M (Macherey-Nagel, 0.040-0.063 mm). TLC analysis was carried out on precoated sheets (Merck DC Kieselgel 60 F254). MPLC was carried out on Interchim puriFlash SI-HP columns (30 μm , 40 g) with an Interchim Minibox II pump. Solvents used for extraction and chromatography were of technical grade and distilled prior to use. Diethyl ether and THF were distilled from sodium benzophenone ketyl radical, 2-Me-THF, 1,4-dioxane, benzene, toluene, *n*-hexane and HMPA were distilled from sodium, triethylamine, acetonitrile and CH_2Cl_2 were distilled from CaH_2 . Microwave reactions were carried out in a CEM Discover SP microwave reactor in sealed microwave synthesis vessels. Microwave power was controlled internally. The

temperature was measured using an external IR-sensor. Volume of the vessels, reaction time and temperature are given with the respective preparation. 6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-hexyne,^[243] (*E*)-5-methylhex-3-en-2-one (**106**),^[244] (*R*)-5-methylcyclohex-2-en-1-one (**112**),^[245] *i*PrMgCl·LiCl,^[115] chlorotri-*iso*-propoxytitanium,^[101b] 4-methyl-*N*-(*p*-tolyl)benzenesulfonamide (**263**),^[246] *N*-(4-methoxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**246**),^[247] *tert*-butyl (4-fluorophenyl)carbamate (**214**),^[248] 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (**216**),^[156a] 2,4,4-trimethylcyclohex-2-enone (**217**),^[156b] copper(I)-thiophene-2-carboxylate,^[249] *O,O'*-(*S*)-(1,1'-dinaphthyl-2,2'-diyl)-*N,N*-di-(*R,R*)-1-phenylethylphosphoramidite ((*S,R,R*)-**L1**) and its enantiomer,^[250] and RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] (*rac*-**260**),^[251] were prepared according to literature procedures. Arylzinc chlorides were prepared according to or in analogy to literature procedures.^[252] Ti(OEt)₃Cl was prepared from TiCl₄ and Ti(OEt)₄ and purified by distillation.^[253] All other chemicals were of commercial origin and used as received. Schwartz's reagent was purchased from Acros. A commercial sample of activated charcoal at p.a. grade suitable for enamide/imine tautomerization was purchased from Carl Roth. Titration of organozinc and Grignard reagents was performed according to a method published by Knochel et al.^[254]

II. Procedures According to Chapter C.I

General Procedure 1 (GP 1): Conjugate Addition of Alkenyl Zirconocenes

A solution of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.2 mg, 13 μmol) and BINAP or SEGPHOS (30.0 μmol) in THF (1.0 mL) was stirred at rt for 1.5 h. In a separate flask, to a suspension of Cp_2ZrHCl (168 mg, 650 μmol) in THF (2 mL) was added the corresponding alkyne (600 μmol). The mixture was stirred at rt for 1 h. The corresponding enone (500 μmol) was added to the catalyst mixture, followed by the zirconocene solution. The reaction mixture was stirred at rt for the given time.

General Procedure 2 (GP 2): Conjugate Addition of Alkenyl Zirconocenes and Trapping as Trimethylsilyl Enol Ethers

Conjugate addition was performed according to GP 1. The solution of the zirconium enolate thus obtained was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.81 mL, 1.3 mmol) was added and the solution was stirred for 1 h. Subsequently, TMSCl (227 μL , 1.80 mmol) was added and stirring was continued for 1 h. NEt_3 (1.0 mL, 7.5 mmol) and UHP (470 mg, 5.00 mmol) were added and the cooling bath was removed. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ for 24 h. The mixture was filtered over celite and the residue was washed with THF (5 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to approx. 1 mL and H_2O (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with pentane ($3 \times 20\text{ mL}$). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the respective trimethylsilyl enol ether as sole product.

For determination of the ee, an aliquot of the crude product was hydrolyzed to the respective ketone by treatment with HCl (6 M) in THF (1:9) for 1 h.

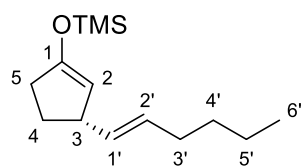
General Procedure 3 (GP 3): Conjugate Addition of Alkenyl Zirconocenes and Trapping as Trimethylsilyl Enol Ethers

Conjugate addition was performed according to GP 1. The solution of the zirconium enolate thus obtained was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. MeLi (1.6 M in Et_2O , 0.81 mL, 1.3 mmol) was added and the solution was stirred for 1 h. Subsequently, a stock solution TBDMSCl (2.32 M in *n*-hexane, 0.97 mL, 2.3 mmol) was added $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the cooling bath was removed. The reaction mixture was brought to rt and stirred for 24 h. NEt_3 (1.0 mL, 7.5 mmol) and UHP (470 mg, 5.00 mmol) were added and stirring was continued for 48 h. The mixture was filtered over celite and the

residue was washed with THF (5 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to approx. 1 mL and H₂O (10 mL) was added. The aqueous phase was extracted with pentane (3×20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the respective trimethylsilyl enol ether as sole product.

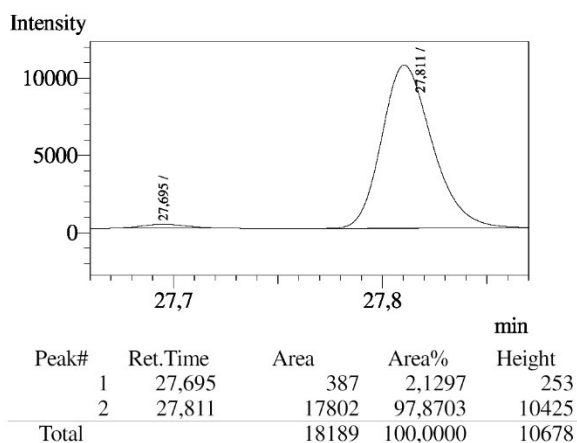
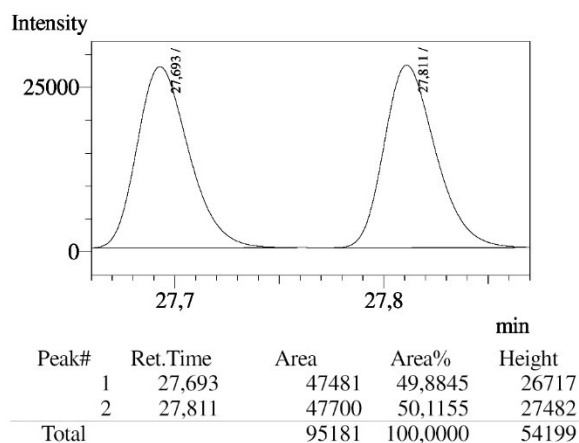
For determination of the ee, an aliquot of the crude product was hydrolyzed to the respective ketone by treatment with HCl (6 M) in THF (1:9) for 1 h.

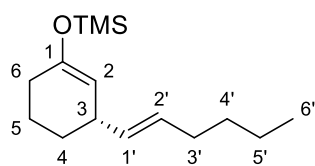
(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**90**)



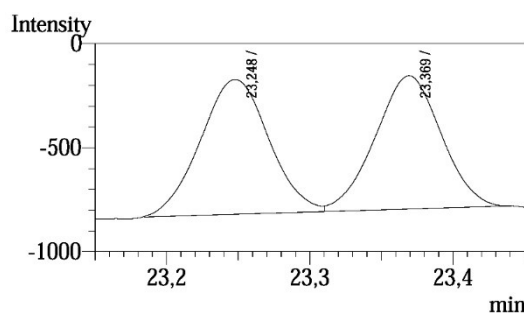
Prepared according to GP 1 from (*R*)-SEGPPOS (18.3 mg, 30.0 μmol), cyclopent-2-enone (**95**, 41.9 μL, 500 μmol) and hex-1-yne (68.5 μL, 600 μmol). Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 2 with TMSCl (189 μL, 1.50 mmol), NEt₃

(0.83 mL, 6.0 mmol) and UHP (282 mg, 3.00 mmol) to yield 113 mg (474 μmol, 95%) as a colorless oil. — $[\alpha]_D^{20} = +32.4$ ($c = 1.0$ in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 2959, 2928, 2872, 1741, 1674, 1258, 1087, 1011, 969$ cm⁻¹. — **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.38$ -5.33 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.54 (dt, $J = 1.9$ Hz, 1.8 Hz, 1H, 2-H), 3.24-3.14 (m, 1H, 3-H), 2.30-2.21 (m, 2H, 5-H), 2.14-2.03 (m, 1H, 4-H), 2.00-1.93 (m, 2H, 3'-H), 1.55-1.46 (m, 1H, 4-H), 1.39-1.24 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6'-H), 0.21 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm. — **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.4$ (C-1), 135.5 (C-1'), 128.5 (C-2'), 106.4 (C-2), 45.1 (C-3), 33.4 (C-5), 32.2 (C-3'), 31.9 (C-4'), 29.5 (C-4), 22.4 (C-5'), 14.1 (C-6'), 0.2 (Si(CH₃)₃) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone (Supelco Cyclodextrin TA column, 4 min 60 °C isothermal → 2 K/min to 100 °C, → 20 K/min to 160 °C, 5 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 27.7 min (minor enantiomer), 27.8 min (major enantiomer). 96% ee.

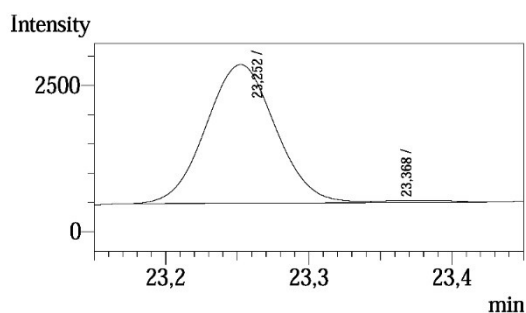


(3S)-(Hex-1E-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (97)


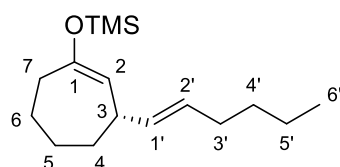
Prepared according to GP 1 from (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclohex-2-enone (**41**, 48.6 μ L, 500 μ mol) and hex-1-yne (68.5 μ L, 600 μ mol). Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 2 with TMSCl (189 μ L, 1.50 mmol), NEt₃ (0.83 mL, 6.0 mmol) and UHP (282 mg, 3.00 mmol) to yield 104 mg (409 μ mol, 82%) as a colorless oil. — $[\alpha]_D^{20} = +2.4$ ($c = 1.0$ in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3015, 2956, 2930, 2872, 1665, 1251, 1215$ cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.42$ -5.30 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.76 (dt, $J = 3.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H, 2-H), 2.81-2.74 (m, 1H, 3-H), 2.01-1.94 (m, 4H, 6-H, 3'-H), 1.75-1.64 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.59-1.51 (m, 1H, 5-H), 1.36-1.22 (m, 5H, 4'-H, 5'-H, 4-H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6'-H), 0.19 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 150.8$ (C-1), 135.0 (C-1'), 129.5 (C-2'), 108.1 (C-2), 37.8 (C-3), 32.3 (C-3'), 32.0 (C-4'), 30.0 (C-6), 29.5 (C-4), 22.3 (C-5'), 21.0 (C-5), 14.1 (C-6'), 0.5 (Si(CH₃)₃) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone (Supelco Cyclodextrin TA column, 15 min 100 °C isothermal \rightarrow 5 K/min to 160 °C, 10 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 23.3 min (major enantiomer), 23.4 min (minor enantiomer). 97% *ee*.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23.248	2166	51.2233	648
2	23.369	2062	48.7767	640
Total		4228	100.0000	1288

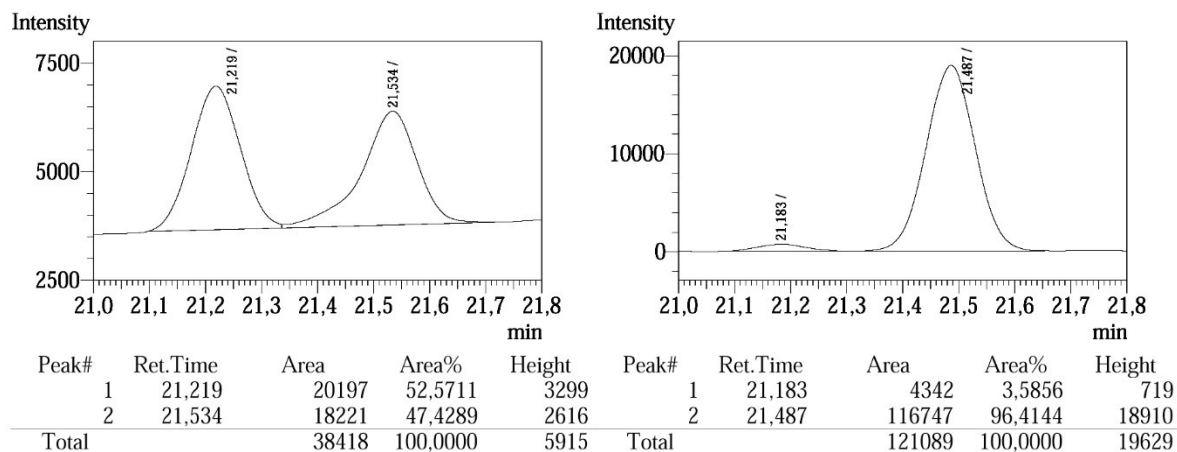


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23.252	8017	98.5303	2369
2	23.368	120	1.4697	37
Total		8137	100.0000	2406

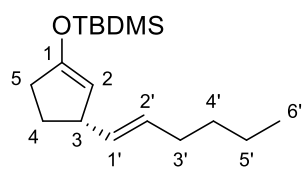
(3S)-(Hex-1E-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclohept-1-ene (98)


Prepared according to GP 1 from (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclohept-2-enone (**82**, 54.5 μ L, 500 μ mol) and hex-1-yne (68.5 μ L, 600 μ mol), reaction time 2 h. Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 2 with TMSCl (189 μ L, 1.50 mmol), NEt₃ (0.83 mL, 6.0 mmol) and UHP (282 mg, 3.00 mmol) to yield 127 mg (477 μ mol, 95%) as a colorless oil. Note: CDCl₃ used for NMR analysis was filtered over basic Al₂O₃ prior to use in order to avoid isomerization of the title compound (*vide infra*).

$[\alpha]_D^{20} = +11.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — **IR (neat)**: $\tilde{\nu} = 2957, 2922, 2854, 1654, 1251, 1171, 1103, 1022 \text{ cm}^{-1}$. — **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.43\text{--}5.38$ (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.87 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 2.83–2.77 (m, 1H, 3-H), 2.33–2.26 (m, 1H, 7-H), 2.17–2.11 (m, 1H, 7-H), 2.01–1.96 (m, 2H, 3'-H), 1.85–1.78 (m, 1H, 5-H), 1.69–1.40 (m, 5H, 4-H, 6-H, 5-H), 1.37–1.27 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 0.89 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, 6'-H), 0.17 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — **$^{13}\text{C NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.6$ (C-1), 135.2 (C-1'), 128.7 (C-2'), 113.1 (C-2), 39.6 (C-3), 35.3 (C-7), 34.6 (C-4), 32.3 (C-3'), 32.0 (C-4'), 28.9 (C-5), 25.3 (C-6), 22.3 (C-5'), 14.1 (C-6'), 0.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone (Supelco Cyclodextrin TE column, 2 min 100 °C isothermal \rightarrow 2 K/min to 160 °C, 10 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times**: 21.2 min (minor enantiomer), 21.5 min (major enantiomer). 93% *ee*.



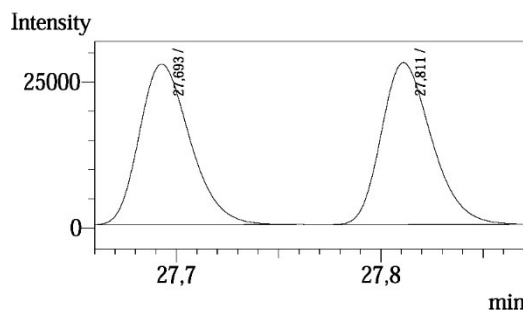
(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclopent-1-ene (**99**)



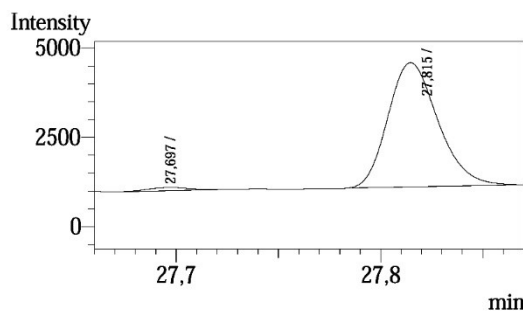
Prepared according to GP 1 from (*R*)-SEGPPOS (18.7 mg, 30.0 μmol), cyclopent-2-enone (**95**, 41.9 μL , 500 μmol) and hex-1-yne (68.5 μL , 600 μmol). Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 3 using TBDMSCl (1.0 M in THF,

2.2 mmol, 2.2 mL), NEt_3 (0.83 mL, 6.0 mmol) and UHP (282 mg, 3.00 mmol) to yield 132 mg (471 μmol , 94%) as a colorless oil. — $[\alpha]_D^{20} = +46.3$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — **IR (neat)**: $\tilde{\nu} = 2956, 2929, 2857, 1640, 1463, 1336, 1251, 1195, 1182 \text{ cm}^{-1}$. — **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.39\text{--}5.33$ (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.54 (dt, $J = 1.9 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 3.24–3.13 (m, 1H, 3-H), 2.27–2.21 (m, 2H, 5-H), 2.13–2.02 (m, 1H, 4-H), 2.00–1.92 (m, 2H, 3'-H), 1.54–1.47 (m, 1H, 4-H), 1.34–1.28 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 0.92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, 6'-H), 0.16 (s, 6H, $\text{Si}t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$) ppm. — **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.8$ (C-1), 135.5 (C-1'), 128.4 (C-2'), 106.6 (C-2), 45.0 (C-3), 33.4 (C-5), 32.2 (C-3'), 31.9 (C-4'), 29.6 (C-4), 25.8

(C(CH₃)₃), 22.3 (C-5'), 18.3 (C(CH₃)₃), 14.1 (C-6'), -4.5 (Si*t*Bu(CH₃)₂) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone (Supelco Cyclodextrin TA column, 4 min 60 °C isothermal → 2 K/min to 100 °C, → 20 K/min to 160 °C, 5 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 27.7 min (minor enantiomer), 27.8 min (major enantiomer). 96% *ee*.

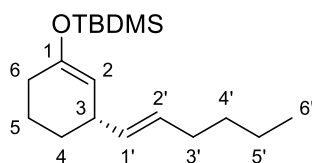


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	27.693	47481	49.8845	26717
2	27.811	47700	50.1155	27482
Total		95181	100.0000	54199

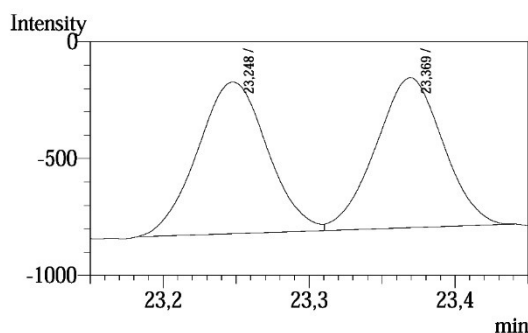


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	27.697	113	1.8750	80
2	27.815	5920	98.1250	3401
Total		6033	100.0000	3481

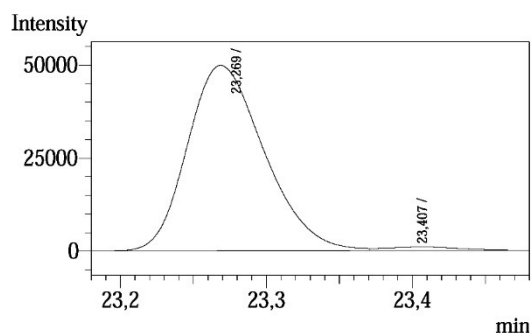
(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclohex-1-ene (100)



Prepared according to GP 1 from (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μmol), cyclohex-2-enone (**41**, 48.6 μL, 500 μmol) and hex-1-yne (68.5 μL, 600 μmol). Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 3 to yield 132 mg (448 μmol, 90%) as a colorless oil. — [α]_D²⁰ = +64.4 (*c* = 1.0 in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2928, 2857, 1658, 1463, 1364, 1251, 1195, 1180 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.42-5.30 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.76 (dt, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, 2-H), 2.81-2.74 (m, 1H, 3-H), 2.01-1.95 (m, 4H, 3'-H, 6-H), 1.76-1.64 (m, 2H, 5-H, 4-H), 1.60-1.52 (m, 1H, 5-H), 1.36-1.22 (m, 5H, 4'-H, 5'-H, 4-H), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 6'-H), 0.14 (s, 6H, Si*t*Bu(CH₃)₂) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 151.0 (C-1), 135.0 (C-1'), 129.5 (C-2'), 108.2 (C-2), 37.9 (C-3), 32.3 (C-3'), 32.0 (C-4'), 30.0 (C-6), 29.6 (C-4), 25.9 (C(CH₃)₃), 22.3 (C-5'), 21.1 (C-5), 18.2 (C(CH₃)₃), 14.1 (C-6'), -4.2 (Si*t*Bu(CH₃)₂) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone (Supelco Cyclodextrin TA column, 15 min 100 °C isothermal → 5 K/min to 160 °C, 10 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 23.3 min (major enantiomer), 23.4 min (minor enantiomer). 96% *ee*.

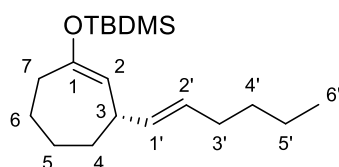


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23.248	2166	51.2233	648
2	23.369	2062	48.7767	640
Total		4228	100.0000	1288



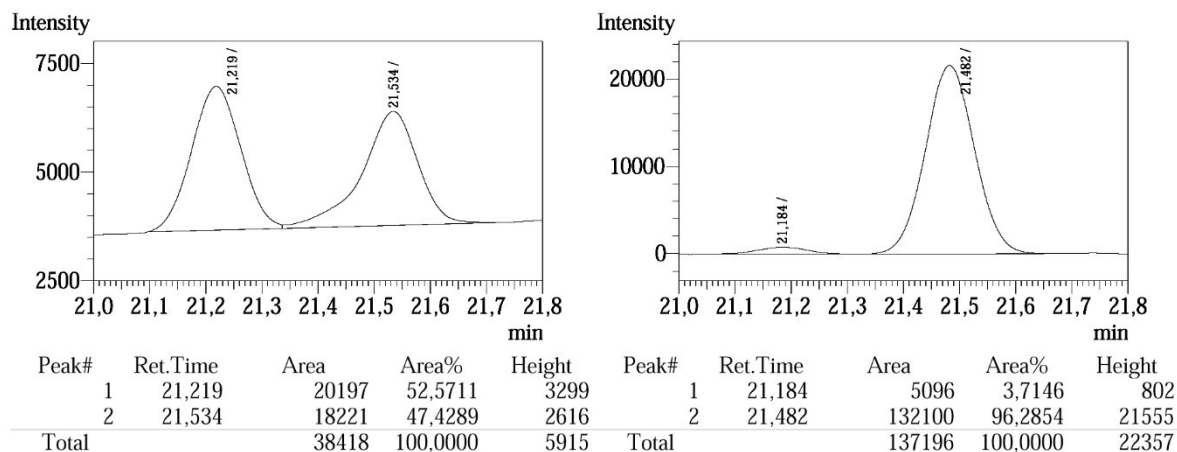
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	23.269	182892	97.9599	49560
2	23.407	3809	2.0401	1012
Total		186701	100.0000	50572

(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxycyclohept-1-ene (101)

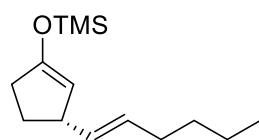


Prepared according to GP 1 from (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclohept-2-enone (**82**, 54.5 μ L, 500 μ mol) and hex-1-yne (68.5 μ L, 600 μ mol), reaction time 2 h. Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 3 to yield

151 mg (489 μ mol, 98%) as a colorless oil. — $[\alpha]_D^{20} = +29.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 2956, 2926, 2856, 1655, 1256, 1171, 1023 \text{ cm}^{-1}$. — **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.45\text{--}5.34$ (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.86 (dt, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 2.85–2.75 (m, 1H, 3-H), 2.36–2.25 (m, 1H, 7-H), 2.17–2.09 (m, 1H, 7-H), 2.03–1.94 (m, 1H, 3'-H), 1.87–1.79 (m, 1H, 5-H), 1.71–1.41 (m, 5H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.36–1.28 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 0.91 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, 6'-H), 0.12 (s, 6H, $\text{Si}t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$) ppm. — **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.8$ (C-1), 135.2 (C-1'), 128.7 (C-2'), 113.0 (C-2), 39.6 (C-3), 35.3 (C-7), 34.6 (C-4), 32.3 (C-3'), 32.0 (C-4'), 28.8 (C-5), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.3 (C-6), 22.3 (C-5'), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (C-6'), -4.3 ($\text{Si}t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone (Supelco Cyclodextrin TE column, 2 min 100 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 2 K/min to 160 $^\circ\text{C}$, 10 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times**: 21.2 min (minor enantiomer), 21.5 min (major enantiomer). 93% *ee*.

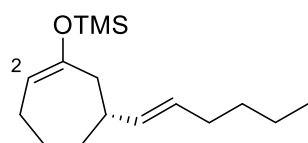


Attempted Direct Silylation of Zirconium Enolate **87** Using TMSOTf

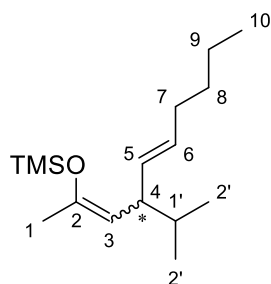


1,4-Addition performed according to GP 1 using (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclopent-2-enone (**95**, 41.9 μ L, 500 μ mol) and hex-1-yne (68.5 μ L, 600 μ mol), reaction time 1 h. To the solution of the zirconium enolate **87** thus obtained was added sequentially NEt_3 (0.10 mL, 0.75 mmol) and TMSOTf (0.14 mL, 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and subsequently quenched by pouring it onto a mixture of pentane and H_2O (1:1, 20 mL). The aqueous phase was extracted with pentane (3 \times 10 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 115 mg of the crude product. ^1H NMR spectroscopic analysis revealed formation of a mixture of the silylenol ether **90** and the respective ketone **102** (ratio 9:91).

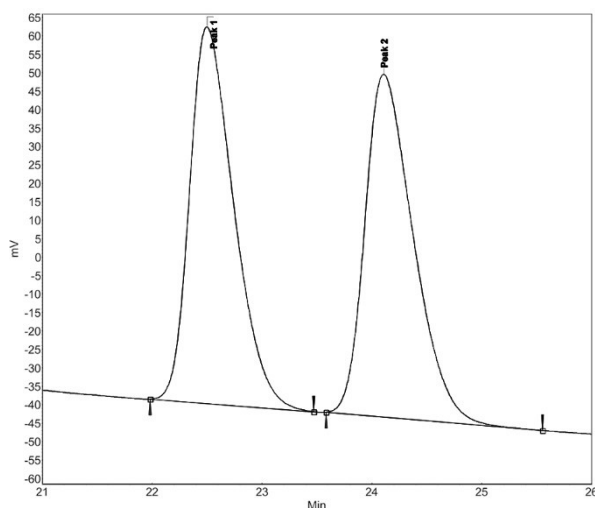
(6*R*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclohept-1-ene (**98a**)



In the synthesis of **98**, performed as stated above, a mixture of **98** and the title compound **98a** was detected in the NMR spectrum of the crude product recorded in CDCl_3 containing traces of acid. The ratio **98**/**98a** was determined by ^1H NMR spectroscopy from the same NMR sample stored in CDCl_3 for the given time according to scheme 42. After 6 h, the solution was stored at 45 $^\circ\text{C}$ for 3 h. Subsequently, storage was continued at rt. After 24 h, the equilibrium ratio (3:7) was reached and emerging hydrolysis to the respective ketone was observed. — ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , representative signal): δ = 5.03 (ddt, J = 7.3 Hz, J = 6.0 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, 2-H) ppm. — ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 154.3, 136.1, 128.7, 109.0, 41.7, 39.0, 38.7, 32.4, 31.9, 26.9, 25.3, 22.3, 14.1, 0.4 ppm.

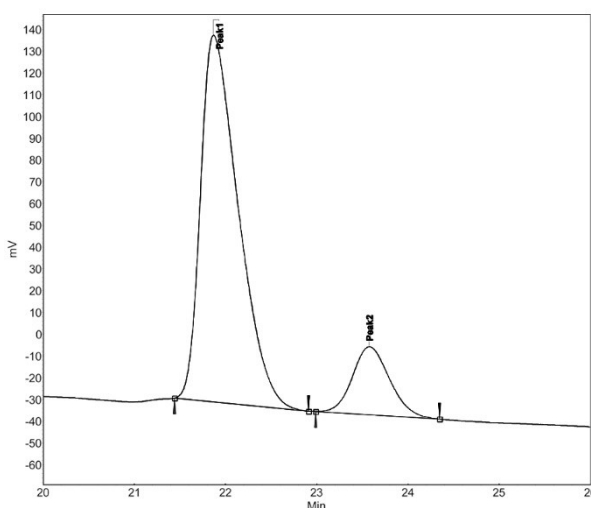
4-Isopropyl-2-trimethylsilyloxydeca-(2,5*E*)-diene (4)


Prepared according to GP 1 from (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), (*E*)-5-methylhex-3-en-2-one (**106**, 48.6 μ L, 500 μ mol) and hex-1-yne (68.5 μ L, 600 μ mol), reaction time 2 h. Lithiation was performed with MeLi (1.6 M in Et₂O, 1.2 mL, 2.0 mmol), reaction temperature $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, reaction time 1 h. The reaction mixture was cooled again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and TMSCl (379 μ L, 3.00 mmol) was added and stirring was continued for 1 h. Oxidative work-up was performed according to GP 2 to yield 117 mg (436 μ mol, 87%) as a mixture of the (2*E*,5*E*)- and the (2*Z*,5*E*)-isomer (26:74) as a colorless oil. — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.9$ ($c = 1.0$ in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 2929, 2857, 1659, 1251, 1187, 1098\text{ cm}^{-1}$. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, signals of the minor isomer are marked with an asterisk): $\delta = 5.38\text{--}5.21$ (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 4.57* (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 3-H), 4.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 3-H), 2.83–2.76 (m, 1H, 4-H), 2.48–2.41* (m, 1H, 4-H), 2.02–1.95 (m, 2H, 7-H), 1.79 (s, 3H, 1-H), 1.71* (s, 3H, 1-H), 1.59–1.43 (m, 1H, 1'-H), 1.37–1.26 (m, 4H, 8-H, 9-H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 10-H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2'-H), 0.83* (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2'-H), 0.19* (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.18 (s, 9H, Si(CH₃)₃) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 147.8^*$ (C-2), 146.4 (C-2), 132.8* (C-5), 132.5 (C-5), 129.9 (C-6), 129.8* (C-6), 110.5 (C-3), 47.9* (C-4), 45.6 (C-4), 33.4* (C-1'), 33.1 (C-1'), 32.6 (C-7), 32.4* (C-7), 32.1 (C-8), 32.0* (C-8), 23.0 (C-1), 22.4 (C-9), 22.3* (C-9), 20.6* (C-2'), 20.3 (C-2'), 20.0 (C-2'), 19.7* (C-2'), 18.3* (C-1), 14.1 (C-10), 1.0 (Si(CH₃)₃), 0.5* (Si(CH₃)₃) ppm. — The enantiomeric excess was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 99.9:0.1, flow rate 0.5 mL/min) upon hydrolysis to the respective ketone: An aliquot was stirred with silica gel (50 mg) in THF (1 mL) for 16 h. **Retention times:** = 21.9 min (major enantiomer), 23.6 min (minor enantiomer). 69% *ee*.



Peak results :

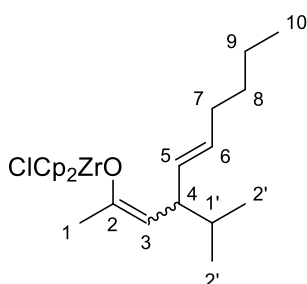
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak 1	22.500	50.04	102.1	47.5	50.040
2	Peak 2	24.108	49.96	92.9	47.4	49.960
Total			100.00	194.9	94.9	100.000



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	Peak1	21.867	84.56	168.4	80.6	84.561
2	Peak2	23.575	15.44	31.3	14.7	15.439
Total			100.00	199.7	95.3	100.000

NMR Spectroscopic Investigation of 4-Isopropyldeca-(2,5*E*)-dien-2-yloxyzirconocene chloride (108)

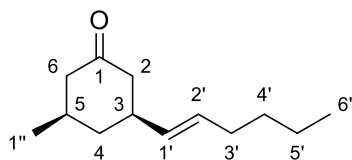


According to Scheme 47: 1,4-Addition was performed according to GP 1 from *rac*-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), (*E*)-5-methylhex-3-en-2-one (**106**, 48.6 μ L, 500 μ mol) and hex-1-yne (68.5 μ L, 600 μ mol), reaction time 2 h. Subsequently, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to 1.5 mL. An aliquot was transferred into an NMR tube and a sealed capillary tube containing

D₂O was added for signal locking. THF (¹H: δ = 3.62 ppm; ¹³C: δ = 68.03 ppm) was used as internal reference. No-D ¹H NMR spectroscopy revealed the formation of a mixture of the (2*E*,5*E*)- and the (2*Z*,5*E*)-isomer (26:74). If upon 1,4-addition the reaction mixture was stirred at 60 °C for 1 h, an identical isomeric ratio was detected by No-D NMR spectroscopy. — ¹H NMR (500 MHz, THF, signals of the minor isomer are marked with an asterisk): δ = 6.35-6.30 (m, 10H, Cp), 5.51-5.44 (m, 1H, 6-H), 5.34-5.27 (m, 1H, 5-H), 4.23* (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 3-H), 4.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 3-H), 2.84-2.77 (m, 1H, 4-H), 2.44-2.37* (m, 1H, 4-H), 2.05-1.97 (m, 2H, 7-H), 1.69 (s, 3H, 1-H), 1.60* (s, 3H, 1-H), 1.56-1.52* (m, 1H, 1'-H), 1.50-1.44 (m, 1H, 1'-H), 1.38-1.26 (m, 4H, 8-H, 9-H), 0.90-0.83 (m, 9H, 2'-H, 10-H) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, THF): δ = 158.8* (C2), 157.1 (C2), 134.3* (C5), 134.2 (C5), 129.8 (C6), 129.6* (C6), 114.5-114.9 (Cp), 105.5* (C3), 104.0 (C3), 48.8* (C4), 45.3 (C4), 34.1* (C1'), 33.9 (C1'),

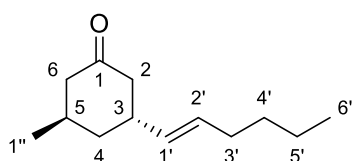
33.1 (C7), 33.0* (C7), 32.7 (C8), 32.6* (C8), 23.3 (C1), 22.9 (C9), 22.8* (C9), 20.9* (C2'), 20.4 (C2'), 20.3* (C2'), 20.1 (C2'), 17.9* (C1), 14.2 (C10) ppm.

(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-(5*R*)-methylcyclohexanone *cis*-(116)



According to table 6, entry 2: Prepared according to GP 1 from (*S*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), (*5R*)-methylcyclohex-2-enone (**112**, 59.2 μ L, 500 μ mol) and hex-1-yne (68.5 μ L, 600 μ mol), reaction time 2 h. Upon conjugate addition, the reaction mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with pentane (4 \times 20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. Solvents were removed under reduced pressure to furnish the crude product (dr *trans/cis* 10:90, determined by ¹H NMR analysis). Purification by column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 20:1) yielded 66 mg (340 μ mol, 68%) as a colorless oil. — *R*_f = 0.23 (pentane/EtOAc 20:1). — [α]_D²⁰ = −5.0 (*c* = 1.0 in CHCl₃). — **IR** (*neat*): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2926, 2871, 1713, 1672, 1456, 1378, 1278, 1056 cm^{−1}. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.46-5.31 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 2.41-2.31 (m, 3H, 2-H, 3-H, 6-H), 2.11-2.03 (m, 1H, 2-H), 2.01-1.91 (m, 3H, 6-H, 3'-H), 1.90-1.79 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.36-1.26 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.22-1.13 (m, 1H, 4-H), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 1''-H), 0.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6'-H) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 211.3 (C-1), 133.3 (C-1'), 129.8 (C-2'), 49.6 (C-6), 47.4 (C-2), 41.1 (C-3), 40.9 (C-4), 33.2 (C-5), 32.3 (C-3'), 31.7 (C-4'), 22.5 (C-1'), 22.3 (C-5'), 14.1 (C-6') ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₃H₂₂ONa [*M*+Na]⁺: 217.1563, found 217.1565.

(3*R*)-(Hex-1*E*-enyl)-(5*R*)-methylcyclohexanone *trans*-(116)

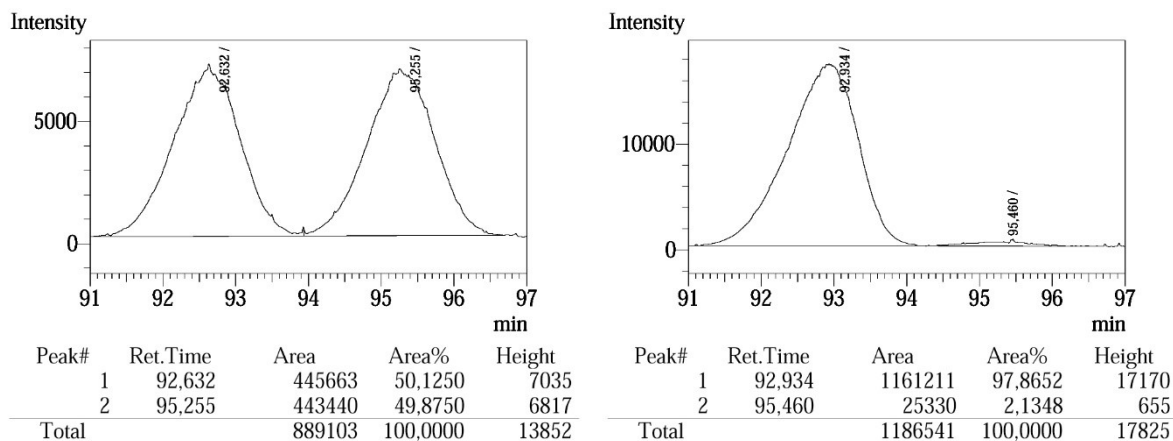


According to table 6, entry 3: Prepared according to GP 1 from (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), (*5R*)-methylcyclohex-2-enone (**112**, 59.2 μ L, 500 μ mol) and hex-1-yne (68.5 μ L, 600 μ mol), reaction time 2 h. Upon conjugate addition, the reaction mixture was diluted with water (20 mL) and extracted with pentane (4 \times 20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, suspended with activated charcoal (0.3 g) and filtered over celite. Solvents were removed under reduced pressure to furnish the crude product (dr *trans/cis* >99:1, determined by ¹³C NMR analysis, 65536 scans). Purification by column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 20:1) yielded 87 mg (448 μ mol, 90%) as a colorless oil. — *R*_f = 0.19 (pentane/EtOAc 20:1). — [α]_D²⁰ = −21.6 (*c* = 1.0 in CHCl₃). — **IR** (*neat*): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2928, 2872,

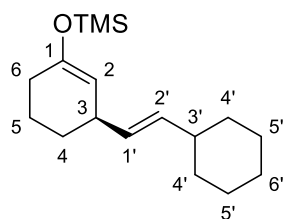
1709, 1667, 1456, 1379, 1237, 1061 cm^{-1} . — ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.45-5.32 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 2.81-2.74 (m, 1H, 3-H), 2.43-2.37 (m, 2H, 2-H, 6-H), 2.32-2.26 (m, 1H, 2-H), 2.25-2.16 (m, 1H, 5-H), 2.05-1.95 (m, 3H, 6-H, 3'-H), 1.77-1.70 (m, 1H, 4-H), 1.65-1.58 (m, 1H, 4-H), 1.35-1.24 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 1''-H), 0.88 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 6'-H) ppm. — ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 211.7 (C-1), 132.6 (C-1'), 130.9 (C-2'), 49.2 (C-6), 46.3 (C-2), 38.5 (C-4), 37.4 (C-3), 32.4 (C-3'), 31.7 (C-4'), 29.6 (C-5), 22.3 (C-5'), 21.2 (C-1''), 14.1 (C-6') ppm. — HRMS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 217.1563, found 217.1564.

(3*S*)-[(6-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-1*E*-enyl]-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (119)

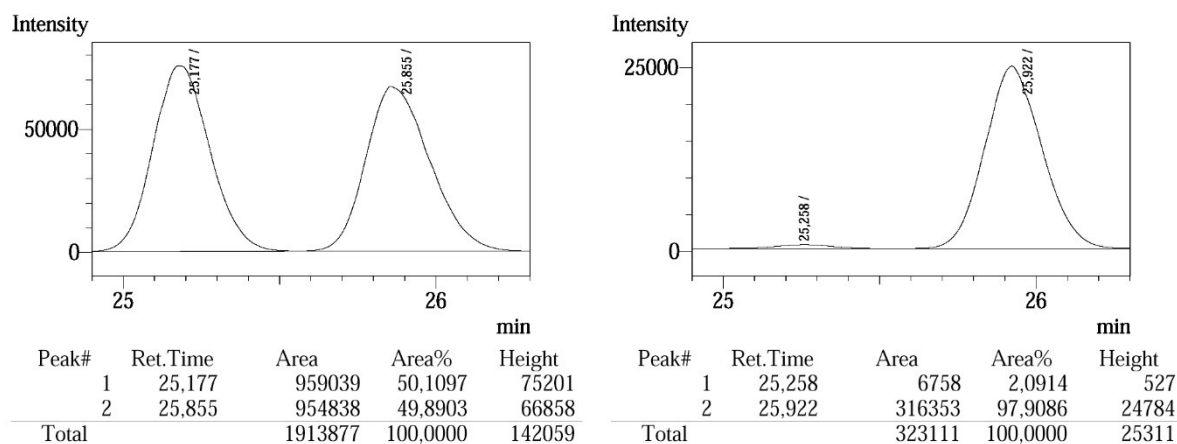
Prepared according to GP 1 from (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μmol), cyclohex-2-enone (**41**, 48.6 μL , 500 μmol) and 6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hex-1-yne (127 mg, 600 μmol), reaction time 16 h. Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 2 to yield 175 mg (457 μmol , 91%) as a colorless oil. — $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +24.2 (c = 1.0 in CHCl_3). — IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2857, 1659, 1659, 1251, 1187, 1098 cm^{-1} . — ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.40-5.31 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.76 (dt, J = 3.4 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, 2-H), 3.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 6'-H), 2.81-2.75 (m, 1H, 3-H), 2.03-1.94 (m, 4H, 6-H, 3'-H), 1.75-1.64 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.59-1.48 (m, 3H, 5-H, 5'-H), 1.42-1.35 (m, 2H, 4'-H), 1.29-1.22 (m, 1H, 4-H), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $\text{Si}t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$) ppm. — ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 150.9 (C-1), 135.3 (C-1'), 129.3 (C-2'), 108.0 (C-2), 63.3 (C-6'), 37.8 (C-3), 32.5 (C-5'), 32.4 (C-3'), 30.0 (C-6), 29.5 (C-4), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 (C-4'), 21.0 (C-5), 18.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -5.1 ($\text{Si}t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TE column, 2 min 100 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 5 K/min to 140 $^\circ\text{C}$, 90 min isothermal; 45 cm/s gas flow) upon hydrolysis to the respective ketone: An aliquot was stirred with silica gel (50 mg) in THF (1 mL) for 16 h. **Retention times:** 92.6 min (major enantiomer), 95.3 min (minor enantiomer). 96% *ee*.



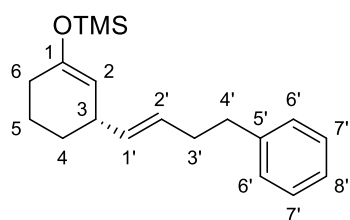
(3*R*,*E*)-(2-Cyclohexylethenyl)-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene *ent*-(120)



Prepared according to GP 1 from (*S*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclohex-2-enone (**41**, 48.6 μ L, 500 μ mol) and cyclohexylacetylene (78.4 μ L, 600 μ mol), reaction time 16 h. Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 2. For extraction of the aqueous phase, MTBE was used instead of pentane. For filtration over activated charcoal, a solution of the crude product in pentane (50 mL) was used. The solvent was removed under reduced pressure to yield 131 mg (470 μ mol, 94%) as a yellow oil. — $[\alpha]_D^{20} = -26.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 2923, 2851, 1658, 1658, 1448, 1366, 1252, 1186, 1094, 1016 \text{ cm}^{-1}$. — **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.38\text{--}5.26$ (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 4.75 (dt, $J = 3.3 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 2.80–2.73 (m, 1H, 3-H), 1.99–1.93 (m, 2H, 6-H), 1.93–1.85 (m, 1H, 3'-H), 1.75–1.60 (m, 7H, 5-H, 4-H, 4'-H, 6'-H, 5'-H), 1.59–1.51 (m, 1H, 5-H), 1.30–1.20 (m, 3H, 4-H, 5'-H), 1.19–1.12 (m, 1H, 6'-H), 1.09–0.99 (m, 2H, 4'-H), 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.8$ (C-1), 135.6 (C-2'), 132.4 (C-1'), 108.2 (C-2), 40.7 (C-3'), 37.8 (C-3), 33.4 ($2\times\text{C-4'}$), 30.0 (C-6), 29.6 (C-4), 26.4 (C-6'), 26.3 ($2\times\text{C-5'}$), 21.0 (C-5), 0.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone (Supelco Cyclodextrin TE column, 2 min 100 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 5 K/min to 140 $^\circ\text{C}$, 90 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 25.3 min (minor enantiomer), 25.9 min (major enantiomer). 96% *ee*.

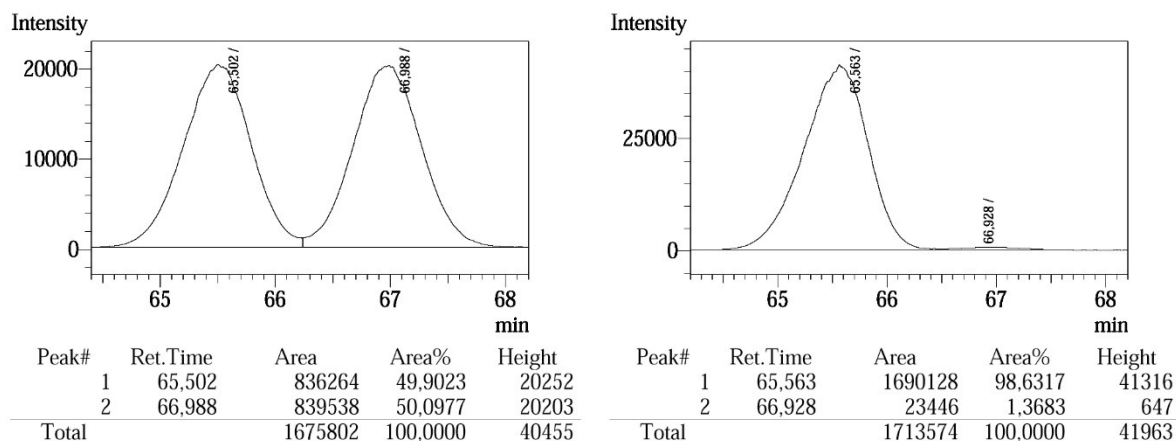


(3*S*)-(4-Phenylbut-1*E*-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (121)

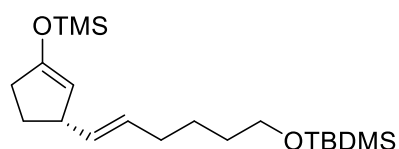


Prepared according to GP 1 from (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol), cyclohex-2-enone (**41**, 48.6 μ L, 500 μ mol) and 4-phenylbut-1-yne (84.4 μ L, 600 μ mol), reaction time 16 h. Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to

GP 2. For extraction of the aqueous phase, MTBE was used instead of pentane. The solvent was removed under reduced pressure to yield 128 mg (426 μ mol, 85%) as a yellow oil. — $[\alpha]_D^{20} = +45.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3027, 2929, 2855, 1657, 1657, 1366, 1251, 1185 \text{ cm}^{-1}$. — **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30\text{--}7.24$ (m, 2H, 7'-H), 7.20–7.15 (m, 3H, 6'-H, 8'-H), 5.44 (dt, $J = 15.3 \text{ Hz}, J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 5.36 (dd, $J = 15.3 \text{ Hz}, J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, 1'-H), 4.74 (dt, $J = 3.3 \text{ Hz}, J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 2.81–2.75 (m, 1H, 3-H), 2.67 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H, 4'-H), 2.35–2.28 (m, 2H, 3'-H), 1.99–1.94 (m, 2H, 6-H), 1.74–1.63 (m, 2H, 4-H, 5-H), 1.59–1.51 (m, 1H, 5-H), 1.27–1.20 (m, 1H, 4-H), 0.19 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.0$ (C-1), 142.3 (C-5'), 135.8 (C-1'), 128.6 ($2 \times \text{C-6'}$), 128.5 (C-2'), 128.4 ($2 \times \text{C-7'}$), 125.8 (C-8'), 107.8 (C-2), 37.8 (C-3), 36.3 (C-4'), 34.5 (C-3'), 30.0 (C-6), 29.4 (C-4), 21.0 (C-5), 0.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone (Supelco Cyclodextrin TE column, 2 min 100 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 5 K/min to 140 $^\circ\text{C}$, 90 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 65.6 min (major enantiomer), 66.9 min (minor enantiomer). 97% *ee*.

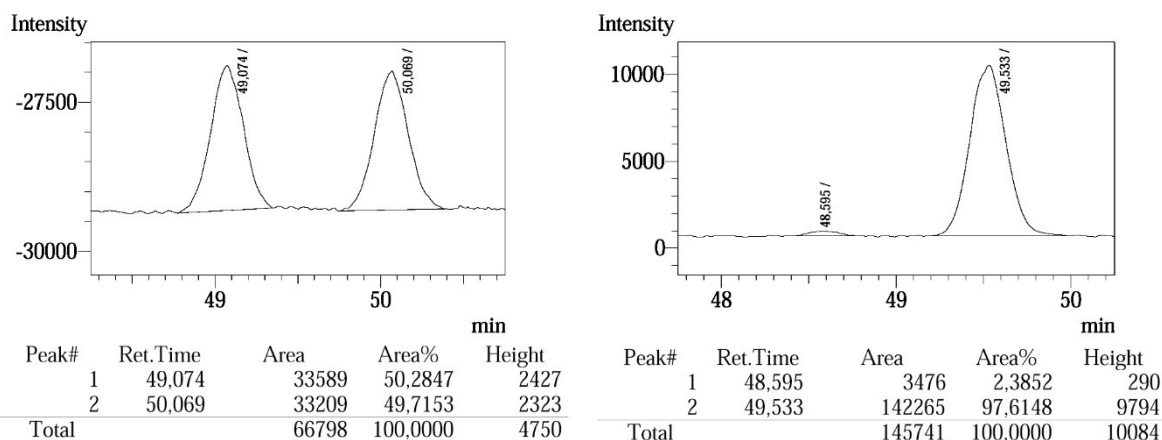


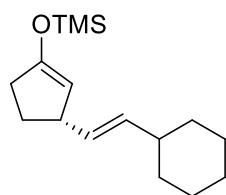
(3*S*)-[(6-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hex-1*E*-enyl]-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (122**)**



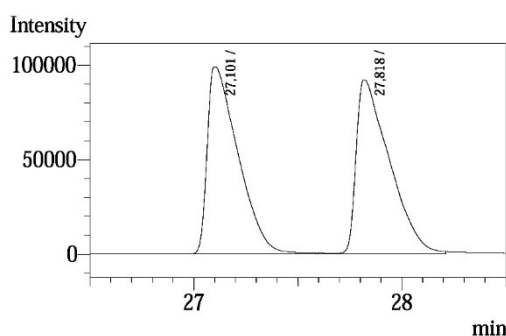
Prepared according to GP 1 from (*R*)-SEGPPOS (18.3 mg, 30.0 μ mol), cyclopent-2-enone (**95**, 41.9 μ L, 500 μ mol) and 6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-hexyne (127 mg, 600 μ mol),

reaction time 16 h. Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 2 to yield a mixture of the desired product and the respective ketone **123** (50:50 ratio). 152 mg of the stated mixture were obtained as a colorless oil containing 228 μ mol (46% yield based on ^1H NMR spectroscopic analysis) of silyl enol ether **122**. — ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.41-5.29 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 3H), 1.59-1.44 (m, 3H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.21 (s, 9H), 0.04 (s, 6H) ppm. — The enantiomeric excess of the respective ketone was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TA column, 2 min 100 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 2 K/min to 140 $^\circ\text{C}$ \rightarrow 1 K/min to 160 $^\circ\text{C}$, 18 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 49.1 min (minor enantiomer), 50.1 min (major enantiomer). 95% *ee*.

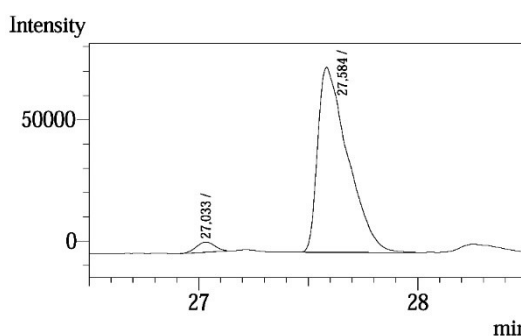


(3*S,E*)-(2-Cyclohexylethenyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (124)


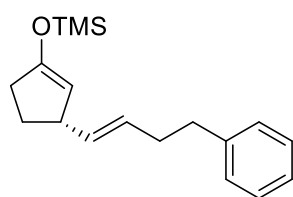
According to table 10, entry 5: Prepared according to GP 1 from (*R*)-SEGPPOS (18.3 mg, 30.0 μ mol), cyclopent-2-enone (**95**, 41.9 μ L, 500 μ mol) and cyclohexylacetylene (78.4 μ L, 600 μ mol), reaction time 16 h. Lithiation was performed with MeLi (1.6 M in Et₂O, 1.6 mL, 2.6 mmol), reaction temperature $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, reaction time 1 h. The reaction mixture was cooled again to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and TMSCl (474 μ L, 3.75 mmol) was added and stirring was continued for 1 h. Oxidative work-up was performed according to GP 2. For extraction of the aqueous phase, MTBE was used instead of pentane. The crude product was dissolved in pentane (50 mL) and filtered over activated charcoal. The solvent was removed under reduced pressure to yield a mixture of the desired product and the respective ketone **125** (83:17 ratio). 96 mg of the stated mixture were obtained as a colorless oil containing 317 μ mol (63% yield based on ¹H NMR spectroscopic analysis) of silyl enol ether **124**. — ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.38-5.23 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 5H), 1.57-1.44 (m, 1H), 1.36-0.95 (m, 5H), 0.21 (s, 9H) ppm. — ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.4, 134.5, 132.9, 106.5, 45.1, 40.6, 33.4 (2 \times), 33.2, 29.6, 26.4, 26.3 (2 \times), 0.2 (3 \times) ppm. — The enantiomeric excess of the respective ketone was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TA column, 2 min 100 $^{\circ}\text{C}$ isothermal \rightarrow 2 K/min to 140 $^{\circ}\text{C} \rightarrow$ 1 K/min to 160 $^{\circ}\text{C}$, 18 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 27.1 min (minor enantiomer), 27.8 min (major enantiomer). 93% *ee*.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	27.101	1023021	49.8543	98896
2	27.818	1028999	50.1457	92175
Total		2052020	100.0000	191071

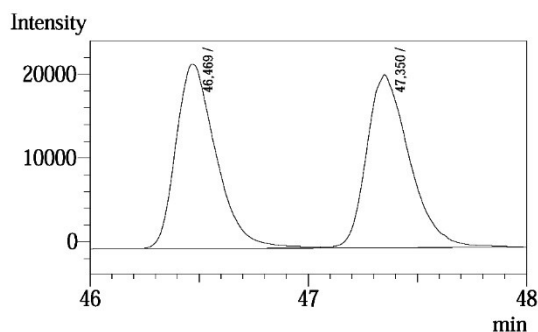


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	27.033	24935	3.3274	4158
2	27.584	724444	96.6726	76093
Total		749379	100.0000	80251

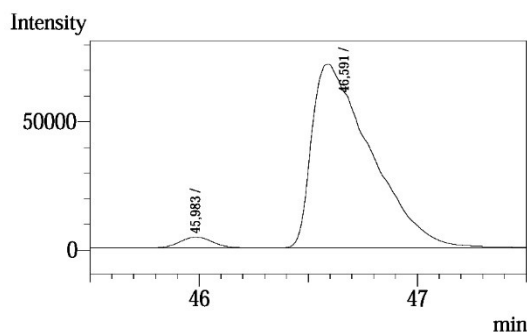
(3S)-(4-Phenylbut-1E-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclopent-1-ene (126)


Prepared according to GP 1 from (*R*)-SEGPPOS (18.3 mg, 30.0 μ mol), cyclopent-2-enone (**95**, 41.9 μ L, 500 μ mol) and 4-phenylbut-1-yne (84.4 μ L, 600 μ mol), reaction time 16 h. Silyl trapping and oxidative work-up were performed according to GP 2.

For extraction of the aqueous phase, MTBE was used instead of pentane. The crude product was dried *in vacuo* to a mixture of the desired product and the respective ketone **125** (52:48 ratio). 135 mg of the stated mixture were obtained as a yellow oil containing 249 μ mol (50% yield based on ^1H NMR spectroscopic analysis) of silyl enol ether **go**. — ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.32-7.13 (m, 5H), 5.50-5.31 (m, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 4H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 1H), 0.21 (s, 9H) ppm. — ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.6, 142.3, 136.3, 128.6 (2 \times), 128.3 (2 \times), 127.4, 125.8, 106.1, 45.0, 36.2, 34.4, 33.4, 29.4, 0.2 (3 \times) ppm. — The enantiomeric excess of the respective ketone was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TA column, 2 min 100 $^\circ\text{C}$ isothermal \rightarrow 2 K/min to 140 $^\circ\text{C}$ \rightarrow 1 K/min to 160 $^\circ\text{C}$, 18 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 46.5 min (minor enantiomer), 47.4 min (major enantiomer). 94% *ee*.



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	46.469	281388	49.9994	21992
2	47.350	281395	50.0006	20636
Total		562783	100.0000	42628



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	45.983	44493	3.1744	4223
2	46.591	1357138	96.8256	71511
Total		1401631	100.0000	75734

III. Procedures According to Chapter C.II

General Procedure 4 (GP 4): Conjugate Addition of Alkenyl Titanates and Trapping as Trimethylsilyl Enol Ethers

A solution of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (2.2 mg, 4.5 μmol) and BINAP (6.7 mg, 11 μmol) in THF (0.5 mL) was stirred at rt for 1 h. In a separate flask, to a solution of the respective alkenyllithium compound (0.45 mmol, generated as stated for the given product) was added $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.14 mL, 0.48 mmol) and stirred for the given time at the given temperature. Cyclohexenone (**41**, 29.1 μL , 300 μmol) and TMSCl (75.8 μL , 600 μmol) were added to the catalyst mixture, followed by the titanate solution at the given temperature. The reaction mixture was stirred at the given temperature for the given time and subsequently concentrated under reduced pressure. To the residue H_2O (50 μL) and Et_2O (3 mL) were added and the suspension was filtered through a short celite/ MgSO_4 pad (eluent: Et_2O). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was subjected to NMR spectroscopic analysis.

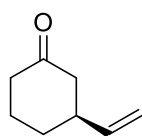
General Procedure 5 (GP 5): Hydrolysis of Silylenol Ethers for ee Determination

To a solution of the crude silylenol ether (approx. 150 μmol) in THF (0.3 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 225 μL , 225 μmol) and the mixture was stirred at rt for 1 h. Subsequently, H_2O (1.5 mL) was added and the aqueous phase was extracted with pentane (3 \times 5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 and filtered. The filtrate was subjected to GC analysis.

General Procedure 6 (GP 6): Generation of the Aryl Magnesate $n\text{Bu}_2\text{PhMgLi}$

To a solution of $i\text{PrMgBr}$ (0.83 M in THF, 1.5 mL, 1.2 mmol) in THF (5 mL) was added $n\text{BuLi}$ (1.72 M in hexanes, 1.4 mL, 2.4 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 30 min. Subsequently, a solution of PhBr (1.1 mL, 1.0 mmol) in THF (2 mL) was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, added to the trialkyl magnesate solution at 0 $^\circ\text{C}$ and stirred at this temperature for another 30 min. Subsequent reaction with an electrophile is given with the respective procedure below.

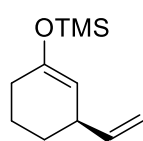
Attempted Synthesis of (3*S*)-Vinylcyclohexanone (**59**)



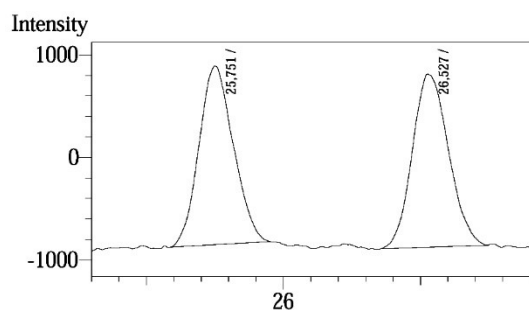
A solution of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (3.4 mg, 7.5 μmol) and (*S*)-BINAP (11.2 mg, 18.0 μmol) in THF (1.0 mL) was stirred at rt for 1 h. Subsequently, cyclohexenone (**41**, 48.6 μL , 500 μmol) was added at rt. The solution was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and

$\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ (0.24 mL, 1.0 mmol) was added. VinylMgBr (1.0 M in THF, 0.80 mL, 0.80 mmol) was added dropwise over a period of 15 min at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for another 30 min and was subsequently quenched by pouring it onto a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL). MTBE (5 mL) was added and the precipitate was removed by filtration. To the filtrate was added H_2O (5 mL) and the aqueous phase was extracted with MTBE (4×5 mL). The combined organic phases were dried over MgSO_4 and filtered. Upon concentration under reduced pressure, the crude product (107 mg) was obtained as a brown oil. NMR spectroscopic analysis revealed decomposition of the starting material.

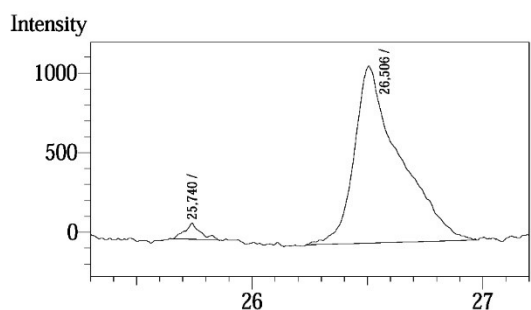
Attempted Synthesis of (3*R*)-Vinyl-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (138)



According to table 11, entry 1: Prepared according to GP 4 using (*S*)-BINAP and vinyl bromide. Bromine-lithium exchange was performed according to a literature protocol:^[104] To a mixture of THF (0.81), Et_2O (0.32 mL) and *n*-hexane (0.32) was added vinyl bromide (1.0 M in THF, 0.45 mL, 0.45 mmol) and the mixture was cooled to −180 °C. Subsequently, *t*BuLi (1.6 M in pentane, 0.56 mL, 0.90 mmol) was added over a period of 20 min under warming of the reaction mixture to −120 °C. Upon addition, the reaction mixture was stirred at −120 °C for 1 h. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ was added and the solution was stirred at −120 °C → rt for 1 h. 1,4-Addition was performed at rt for 30 min. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed incomplete conversion and partial decomposition of the starting material. Only traces of the desired product were observed. The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.^[255] — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective ketone according to GP 5 (Supelco Cyclodextrin TE column, 4 min 60°C isothermal → 1 K/min to 100°C → 20 K/min to 160°C, 10 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 25.7 min (minor enantiomer), 26.5 min (major enantiomer). 94% *ee*.



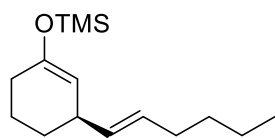
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	25,751	15222	49,5060	1741
2	26,527	15526	50,4940	1689
Total		30748	100,0000	3430



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	25,740	470	2,9915	100
2	26,506	15241	97,0085	1110
Total		15711	100,0000	1210

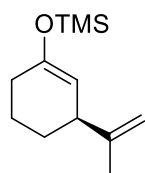
Racemic **138** was prepared according to a literature procedure and hydrolyzed to the respective ketone according to GP 5.^[256]

Attempted Synthesis of (3*R*)-(Hex-1*E*-enyl)-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (**97**)



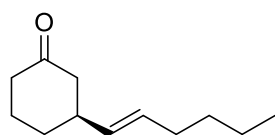
Prepared according to GP 4 using (*S*)-BINAP and hex-(1*E*)-enyl iodide. Iodine-lithium exchange was performed as follows: To a solution of hex-(1*E*)-enyl iodide (123 mg, 585 μ mol) in Et₂O (1.0 mL) was added *n*BuLi (1.72 M in hexanes, 0.26 mL, 0.45 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. The cooling bath was removed and Ti(O*i*Pr)₄ was added. The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$ for 1 h. 1,4-Addition was performed at rt for 30 min. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed no conversion and formation of dodeca-5,7-diene.

Attempted Synthesis of (3*R*)-*iso*-Propenyl-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (**141**)



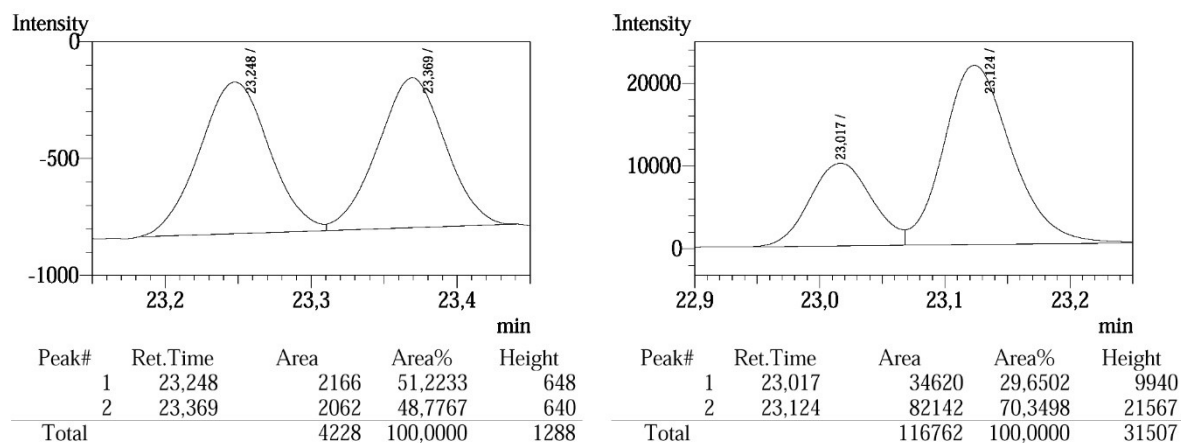
According to table 12, entry 1: Prepared according to GP 4 using (*S*)-BINAP and *iso*-propenyl bromide. Bromine-lithium exchange was performed as follows: To a solution of *iso*-propenyl bromide (40.0 μ L, 450 μ mol) in Et₂O (1.0 mL) was added *t*BuLi (1.7 M in pentane, 0.53 mL, 0.90 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. Ti(O*i*Pr)₄ was added and the solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. The resulting titanate solution was warmed to $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ prior to addition to the catalyst mixture. 1,4-Addition was performed at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for another 1 h and at rt for another 22 h. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed almost complete conversion and partial decomposition of the starting material. Only minor amounts of the desired product were observed. The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.^[107]

(3*S*)-(Hex-1*E*-enyl)-cyclohexanone (**143**)



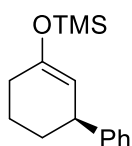
To a solution of hex-(1*E*)-enyl iodide (164 mg, 780 μ mol) in Et₂O (1.0 mL) was added *n*BuLi (1.72 M in hexanes, 0.35 mL, 0.60 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$ for 30 min. AlMe₃ (2.0 M in THF, 0.30 mL, 0.60 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. In a separate flask, a solution of [Rh(cod)Cl]₂ (2.2 mg, 4.5 μ mol) and (*S*)-BINAP (6.7 mg, 11 μ mol) in THF (0.5 mL) was stirred at rt for 1 h. Subsequently, cyclohexenone (**41**, 29.1 μ L, 300 μ mol) and the alanate solution were added sequentially at rt. The reaction mixture

was stirred at rt for 16 h (complete conversion was observed via GC after 1 h) and was subsequently quenched by addition of MeOH (33 μ L) and HCl (1 M, 1 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The aqueous phase was extracted with MTBE (3 \times 5 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 20:1) to yield 28 mg (0.16 mmol, 52%) as a colorless oil. — *R*_f = 0.31 (pentane/EtOAc 20:1). The NMR spectroscopic data were in accordance with those reported in the literature.^[257] — The enantiomeric excess was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TA column, 15 min 100 °C isothermal \rightarrow 5 K/min to 160 °C, 10 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 23.0 min (minor enantiomer), 23.1 min (major enantiomer). 41% *ee*.

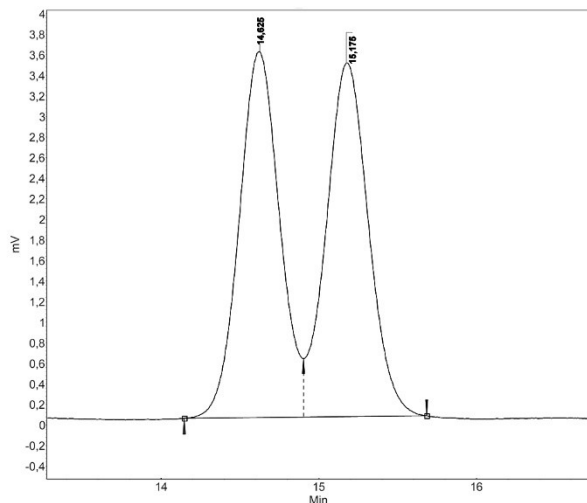


Investigation of the Regio- and Enantioselectivity of Rhodium-Catalyzed Additions of Magnesiumphenyl Titanate

(3*S*)-Phenyl-1-trimethylsilyloxycyclohex-1-ene (**133**)

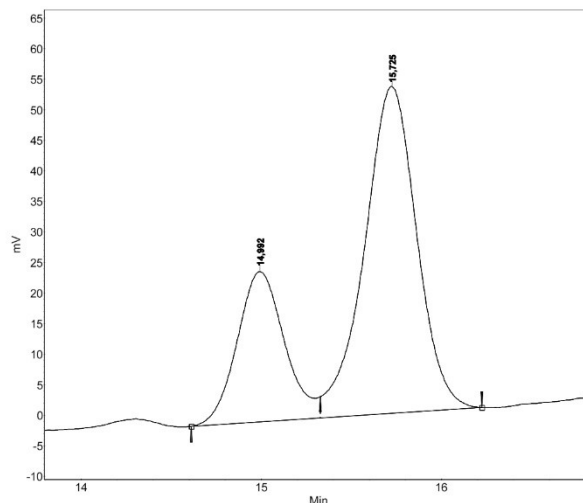
 According to table 13, entry 6: Prepared according to GP 4 using (*S*)-BINAP and PhMgBr. Titanate formation was performed as follows: To a solution of PhMgBr (1.9 M in Et₂O, 0.24 mL, 0.45 mmol) in Et₂O (0.76 mL) was added Ti(O*i*Pr)₄ (0.18 mL, 600 μ mol) at 0 °C and the mixture was stirred at this temperature for 30 min and 15 min at rt. The resulting titanate solution was cooled to 0 °C prior to addition to the catalyst mixture. 1,4-Addition was performed at 0 °C for 1 h. The crude product (58 mg) was obtained as a mixture of the desired silylenol ether **133**, the ketone **57** and the alcohol **148** (74:13:13). The NMR spectroscopic data of the title compound were in accordance with those reported in the literature.^[79] — The enantiomeric excess of the alcohol **148** was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, flow rate 1.0 mL/min) upon

filtration of an aliquot the crude product through a short pad (3 mm) of deactivated silica gel (3 wt% NaOAc, eluent: EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and dissolved in HPLC grade *n*-hexane. **Retention times:** = 15.0 min (minor enantiomer), 15.7 min (major enantiomer). 41% *ee*.



Peak results :

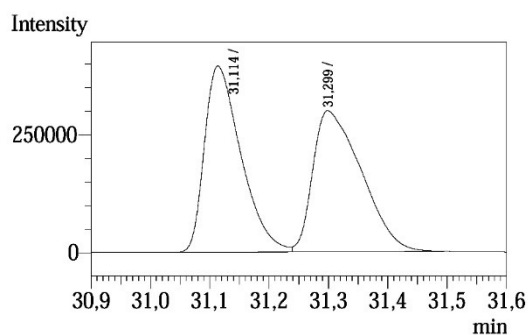
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	14.625	49.66	3.6	1.1	49.656
2	UNKNOWN	15.175	50.34	3.4	1.1	50.344
Total			100.00	7.0	2.1	100.000



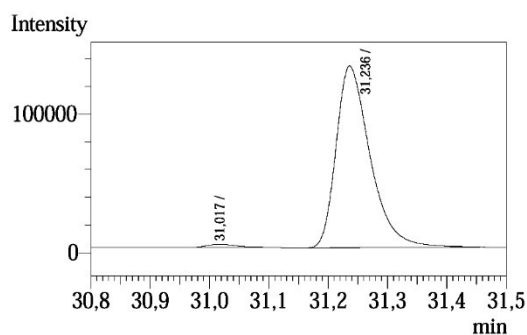
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	14.992	29.39	24.6	7.5	29.392
2	UNKNOWN	15.725	70.61	53.5	17.9	70.608
Total			100.00	78.1	25.4	100.000

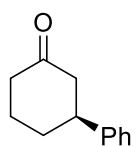
The enantiomeric excess of **133** was measured by GC upon hydrolysis to the ketone **57** according to GP 5 (Supelco Cyclodextrin TA column, 4 min 60 °C isothermal → 2 K/min to 100 °C → 20 K/min 160 °C, 5 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 31.0 min (minor enantiomer), 31.2 min (major enantiomer). 97% *ee*.



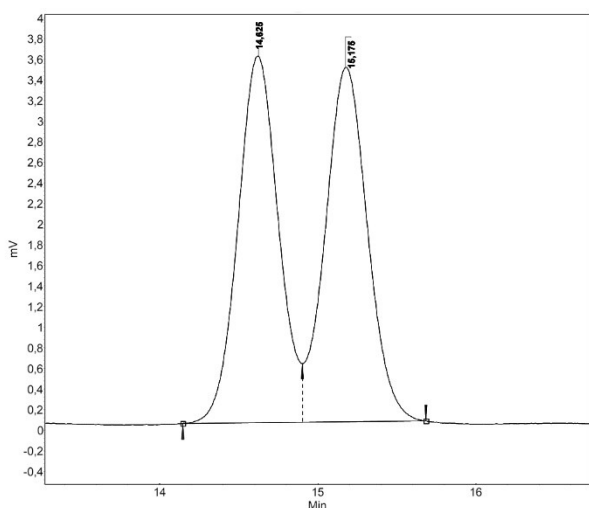
Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.114	1694036	49.8980	393567
2	31.299	1700962	50.1020	298874
Total		3394998	100.0000	692441



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.017	7804	1.4631	2299
2	31.236	525578	98.5369	131010
Total		533382	100.0000	133309

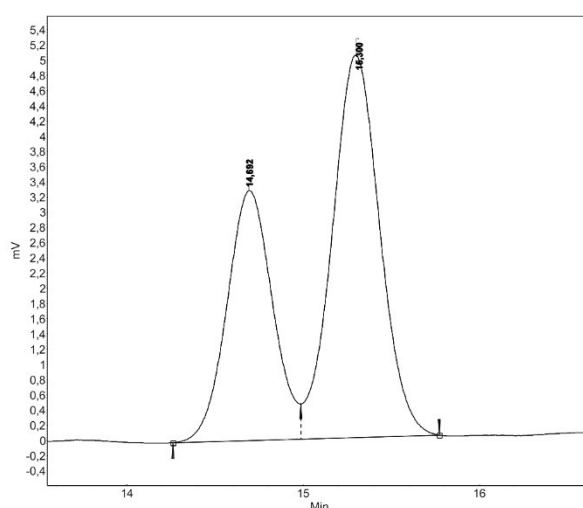
Investigation of the Regio- and Enantioselectivity of Rhodium-Catalyzed Additions of $\text{PhTi}(\text{OiPr})_3$ and PhMgBr **(3*S*)-Phenylcyclohexanone (**57**)**

According to table 14, entry 1: A solution of $\text{PhTi}(\text{OiPr})_3$ was prepared according to a modified literature procedure:^[112] To a solution of $\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ (0.19 mL, 0.80 mmol) in THF (0.5 mL) was added at 0 °C PhMgBr (0.55 M in THF, 1.45 mL, 0.80 mmol, cooled to 0 °C). The mixture was stirred at rt for 3 h. In a separate flask, a solution of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ (3.4 mg, 7.5 μmol) and (*S*)-BINAP (11.2 mg, 18.0 μmol) in THF (1.0 mL) was stirred at rt for 1 h. Subsequently, cyclohexenone (**41**, 48.6 μL , 500 μmol) was added. The supernatant solution of $\text{PhTi}(\text{OiPr})_3$ was decanted via syringe from the formed precipitate and added to the catalyst mixture at rt. The colorless residue was rinsed with THF (0.5 mL) and the resulting solution was added to the catalyst mixture. The reaction mixture was stirred for 30 min at rt and subsequently quenched by pouring it onto a saturated aqueous solution of NH_4Cl (3 mL). The aqueous phase was extracted with MTBE (4×5 mL). The combined organic phases were washed with water (5 mL), dried over MgSO_4 and filtered. Upon concentration under reduced pressure, the crude product (117 mg) was obtained as a mixture of the ketone **57** and the alcohol **148** (93:7). The NMR spectroscopic data of the title compound were in accordance with those reported in the literature.^[258] — The enantiomeric excess of the alcohol **148** was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, flow rate 1.0 mL/min) upon filtration of an aliquot the crude product through a short pad (3 mm) of deactivated silica gel (3 wt% NaOAc, eluent: EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and dissolved in HPLC grade *n*-hexane. **Retention times:** = 14.7 min (minor enantiomer), 15.3 min (major enantiomer). 23% *ee*.



Peak results :

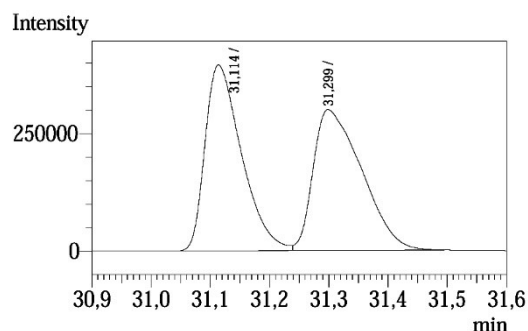
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	14.625	49.66	3.6	1.1	49.656
2	UNKNOWN	15.175	50.34	3.4	1.1	50.344
Total			100.00	7.0	2.1	100.000



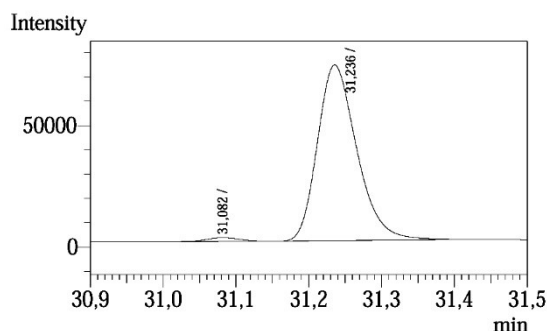
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	14.692	38.55	3.3	1.0	38.550
2	UNKNOWN	15.300	61.45	5.0	1.6	61.450
Total			100.00	8.3	2.5	100.000

The enantiomeric excess of **57** was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TA column, 4 min 60 °C isothermal → 2 K/min to 100 °C → 20 K/min 160 °C, 5 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 31.1 min (minor enantiomer), 31.2 min (major enantiomer). 97% *ee*.

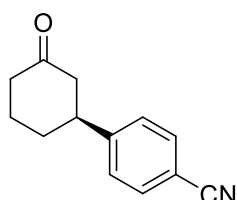


Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.114	1694036	49.8980	393567
2	31.299	1700962	50.1020	298874
Total		3394998	100.0000	692441



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31.082	4678	1.6886	1530
2	31.236	272353	98.3114	72195
Total		277031	100.0000	73725

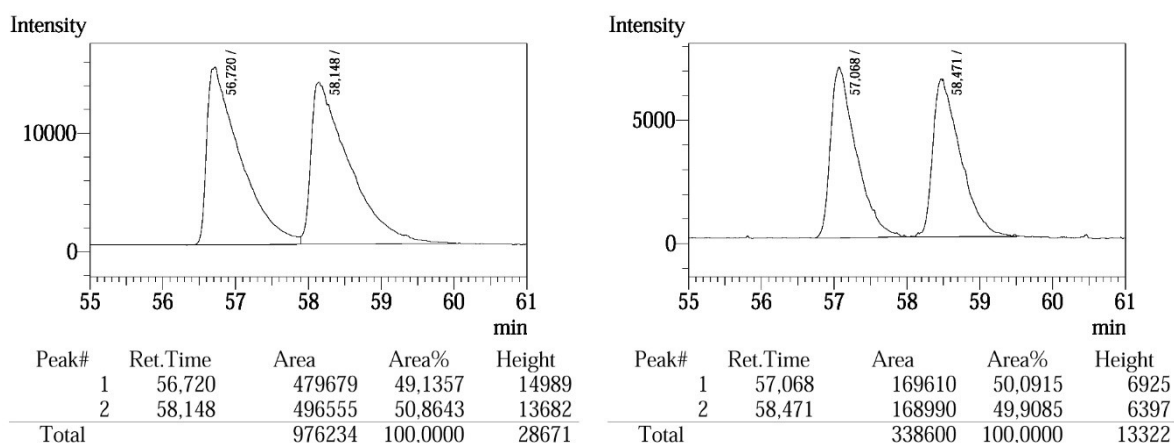
Attempted Synthesis of (3*S*)-(4-cyanophenyl)-cyclohexanone (**151**)



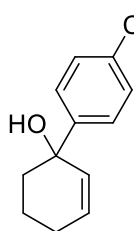
With 4-NC-C₆H₄MgCl·LiCl: 4-Bromobenzonitrile (**154**, 109 mg, 600 μmol) was added at 0 °C to *i*PrMgCl·LiCl (0.75 M in THF, 0.84 mL, 0.63 mmol) and the mixture was stirred at this temperature for 4 h. In a separate flask, a solution of [Rh(cod)OH]₂ (3.4 mg, 7.5 μmol) and (*S*)-BINAP (11.2 mg, 18.0 μmol) in THF (1.0 mL) was stirred at rt for 1 h. Subsequently, cyclohexenone (**41**, 48.6 μL, 500 μmol) was added at rt and the solution was cooled to 0 °C. The 4-NC-C₆H₄MgCl·LiCl solution was pre-cooled to −10 °C and added to the catalyst mixture

at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3×4 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 140 mg as a brown oil. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed no formation of the title compound.

Instead, the 1,2-addition product **156** (*vide infra*) was formed. The enantiomeric excess of **156** was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TA column, 2 min 100 °C isothermal → 2 K/min to 160 °C, 38 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 57.1 min, 58.5 min. 0% *ee*.



With 4-NC-C₆H₄Ti(OiPr)₃: 4-Bromobenzonitrile (**154**, 146 mg, 800 μmol) was added at 0 °C to *i*PrMgCl·LiCl (0.75 M in THF, 1.2 mL, 0.88 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C→rt for 1 h. In a separate flask, ClTi(OiPr)₃ (0.25 mL, 1.1 mmol) in THF (0.5 mL) was cooled to 0 °C and the 4-NC-C₆H₄MgCl·LiCl solution was pre-cooled to 0 °C and added to the solution containing the titanium reagent at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C→rt for 3 h. In a separate flask, a solution of [Rh(cod)OH]₂ (3.4 mg, 7.5 μmol) and (*S*)-BINAP (11.2 mg, 18.0 μmol) in THF (0.5 mL) was stirred at rt for 1 h. Cyclohexenone (**41**, 48.6 μL, 500 μmol) and the titanium solution were added sequentially at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h and subsequently quenched by pouring it onto a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL). MTBE (5 mL) was added and the precipitate was removed by filtration. The aqueous phase was extracted with MTBE (3×5 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. Upon concentration under reduced pressure, the crude product (113 mg) was obtained as a yellow solid. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed incomplete conversion and partial decomposition of the starting material.

1-(4-Cyanophenyl)-cyclohex-2-en-1-ol (156)

4-Bromobenzonitrile (**154**, 109 mg, 600 μ mol) was added at 0 °C to *i*PrMgCl·LiCl (0.75 M in THF, 0.84 mL, 0.63 mmol) and the mixture was stirred at this temperature for 4 h. The resulting solution was added to a solution of cyclohexenone (**41**, 48.6 μ L, 500 μ mol) at –30 °C and stirred at this temperature for 4 h. The reaction mixture was subsequently quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3×5 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel to yield 69 mg (0.35 mmol, 69%) as a colorless oil. — *R*_f = 0.21 (CH₂Cl₂). — ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (br s, 4H, Ph-H), 6.11-6.02 (m, 1H, 3-H), 5.70 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, 2-H), 2.39 (br s, 1H, OH), 2.18-2.05 (m, 2H, 4-H), 1.97-1.87 (m, 1H, 6-H), 1.82-1.71 (2H, 5-H, 6-H), 1.62-1.56 (m, 1H, 5-H) ppm. — ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.4 (C-1'), 131.9 (2×C-3', C-3), 131.1 (C-2), 126.5 (2×C-2'), 119.1 (CN), 110.5 (C-4'), 72.0 (C-1), 39.5 (C-6), 24.9 (C-4), 18.9 (C-5) ppm.

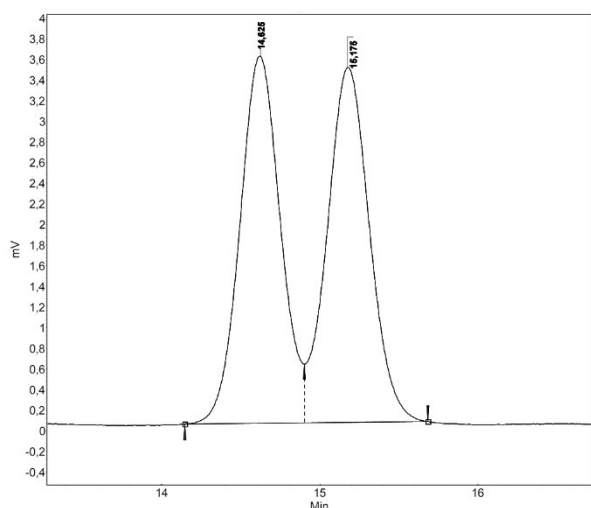
Addition of *n*Bu₂PhMgLi to Benzaldehyde

According to Table 15, entry 2: To a solution of the aryl magnesate prepared from PhBr (1.0 mmol) according to GP 6 was added PhCHO (0.30 mL, 3.0 mmol) at –78 °C. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 30 min and subsequently quenched by pouring it onto a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered over activated charcoal. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 509 mg as a colorless oil. CH₂Ph₂ was added to determine the yield by NMR spectroscopy. ¹H NMR spectroscopic analysis revealed the formation of a mixture of diphenylmethanol, 1-phenylpentanol and 2-methyl-1-phenylpropan-1-ol in a 29:68:3 ratio. Diphenylmethanol was formed in 85% yield (calculated from NMR, based on PhBr).

Investigation of the Selectivity of the Rhodium-Catalyzed Addition of *n*Bu₂PhMgLi to Cyclohexenone

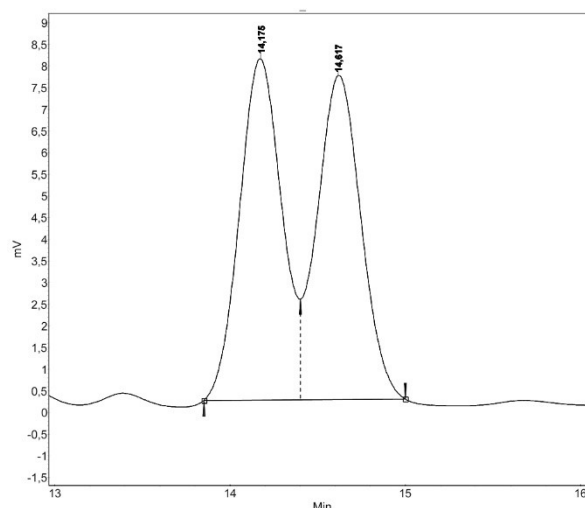
According to Table 16, entry 1: A solution of [Rh(cod)Cl]₂ (3.7 mg, 7.5 μ mol) and (*S*)-BINAP (11.2 mg, 18.0 μ mol) in THF (0.5 mL) was stirred at rt for 1 h. Cyclohexenone (**41**, 48.6 μ L, 500 μ mol) and a solution of mixed magnesate prepared according to GP 6 from PhBr

(0.60 mmol) were added sequentially at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and subsequently quenched by pouring it onto a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered over activated charcoal. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 95 mg as a yellow oil. ¹H NMR spectroscopic analysis revealed the formation of a mixture of 1-butylcyclohex-2-en-1-ol (**164**), 1-phenylcyclohex-2-en-1-ol (**148**), 3-butylcyclohexanone (**165**) and 3-phenylcyclohexanone (**57**) in a 51:29:15:5 ratio. — The enantiomeric excess of the alcohol **148** was measured by HPLC (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, flow rate 1.0 mL/min) upon filtration of an aliquot of the crude product through a short pad (3 mm) of deactivated silica gel (3 wt% NaOAc, eluent: EtOAc). The filtrate was concentrated under reduced pressure and dissolved in HPLC grade *n*-hexane. **Retention times:** = 14.1 min (minor enantiomer), 14.6 min (major enantiomer). 0% *ee*.



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	14.625	49.66	3.6	1.1	49.656
2	UNKNOWN	15.175	50.34	3.4	1.1	50.344
Total			100.00	7.0	2.1	100.000

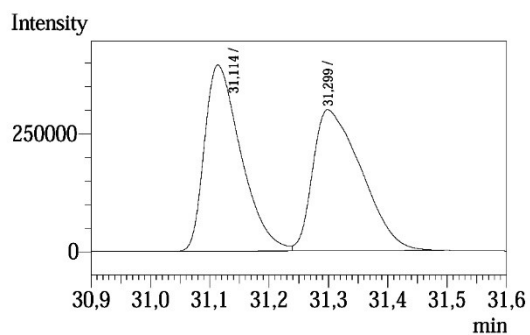


Peak results :

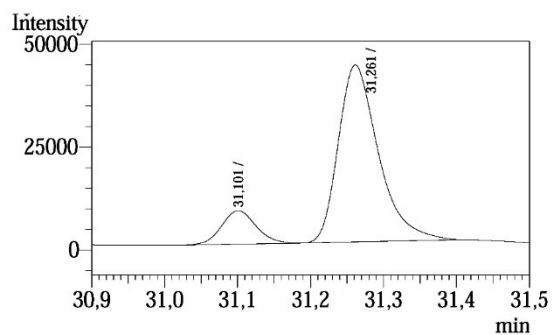
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	14.175	50.26	7.9	2.2	50.255
2	UNKNOWN	14.617	49.74	7.5	2.2	49.745
Total			100.00	15.4	4.4	100.000

The enantiomeric excess of the ketone **57** was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TA column, 4 min 60 °C isothermal → 2 K/min to 100 °C → 20 K/min 160 °C, 5 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times:** 31.1 min (minor enantiomer), 31.3 min (major enantiomer). 72% *ee*.

Experimental Section



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31,114	1694036	49,8980	393567
2	31,299	1700962	50,1020	298874
Total		3394998	100,0000	692441



Peak#	Ret.Time	Area	Area%	Height
1	31,101	26658	13,9073	8113
2	31,261	165028	86,0927	42943
Total		191686	100,0000	51056

IV. Procedures According to Chapter D.I

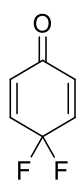
General Procedure 7 (GP 7): Tosylation of Anilines

Aniline derivatives were tosylated in analogy to a literature procedure.^[150] To a solution of the respective aniline (20.0 mmol, 1.00 eq) and pyridine (1.8 mL, 22 mmol, 1.1 eq) in MeCN (1.7 mL) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (4.00 g, 21.0 mmol, 1.05 eq) at 0 °C. The mixture was warmed to rt and stirred for 24 h. Subsequently, H₂O (19 mL) was added to the reaction mixture to bring about the separation of crystals. The solid was collected by filtration and washed with H₂O. Purification by recrystallization yielded the respective *N*-tosyl anilide.

General Procedure 8 (GP 8): Preparation of Cyclohexadiene Imines by Oxidative Fluorination

Oxidative fluorination was performed according to a procedure described by Jouannetaud et al. with slight modifications.^[148] To a solution of the respective *N*-tosyl anilide (10.0 mmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (250 mL) was added HF (70 wt% in pyridine, 1.0 mL, 39 mmol, 3.9 eq) and subsequently PIDA (3.87 g, 12.0 mmol, 1.20 eq) at rt. The reaction mixture was stirred for 30 min at rt, quenched with Na₂CO₃ (approx. 6 g) and stirred for another 5 min. The suspension was filtered over celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to yield the respective imine.

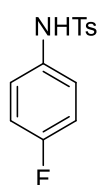
4,4-Difluorocyclohexa-2,5-dienone (196)



Prepared according to a literature procedure^[147] using 4-fluorophenol (**195**, 1.12 g, 10.0 mmol). Purification by column chromatography (pentane/CH₂Cl₂ 9:1→1:1) yielded 626 mg (CBP409b, 4.81 mmol, 48%) of the title compound as pale yellow, lachrymatory crystals. — *R*_f = 0.07 (pentane/CH₂Cl₂ 9:1). — *Mp*: 75 °C (sublimation).

All further analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[146-147]

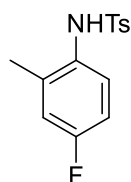
N-(4-Fluorophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (200)



Prepared according to GP 7 using 4-fluoroaniline (4.7 mL, 50 mmol). Upon a reaction time of 24 h, H₂O (42 mL) was added and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3×50 mL), washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was dried *in vacuo* and overlaid with *n*-pentane (5 mL) to start crystallization. Upon removal of the solvent, 13.2 g (49.8 mmol,

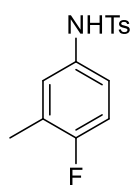
quant.) of the crude *N*-tosylated aniline were obtained as an off-white solid that was sufficiently pure for further transformation. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -116.7 (s) ppm. All further analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[150]

***N*-(4-Fluoro-2-methylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (201)**



Prepared according to GP 7 using 4-fluoro-2-methylaniline (2.2 mL, 20 mmol). Recrystallization from EtOH (approx. 6 mL) yielded 5.30 g (19.0 mmol, 95%) of the title compound as reddish crystals. — *R_f* = 0.24 (CH_2Cl_2). All further analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[152]

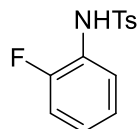
***N*-(4-Fluoro-3-methylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (202)**



Prepared according to GP 7 using 4-fluoro-3-methylaniline (2.50 g, 20.0 mmol). Recrystallization from EtOH yielded 5.26 g (18.8 mmol, 94%) of the title compound as colorless crystals. — *R_f* = 0.33 (CH_2Cl_2). — **Mp**: 97-98 °C. — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3242, 2927, 1503, 1326, 1161, 1147, 1089, 811, 677, 551, 527 cm^{-1} —

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 6.92 (dd, J = 6.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, 2-H), 6.89-6.76 (m, 2H, 5-H, 6-H), 6.49 (br s, 1H, NH), 2.39 (s, 3H, Ts-Me), 2.19 (d, J = 2.0 Hz, 3H, 3-Me) ppm. — **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.4 (d, J = 243.8 Hz, C-4), 144.0 (s, C-Ts), 136.1 (s, C-Ts), 132.1 (d, J = 3.1 Hz, C-1), 129.8 (s, 2×C-Ts), 127.5 (s, 2×C-Ts), 126.1 (d, J = 18.7 Hz, C-3), 126.0 (d, J = 5.2 Hz, C-2), 121.7 (J = 8.3 Hz, C-6), 115.7 (d, J = 23.8 Hz, C-5), 21.6 (s, Ts-Me), 14.6 (d, J = 3.4 Hz, 3-Me) ppm. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -121.0 (s) ppm. — **HRMS** calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 302.0621, found 302.0626.

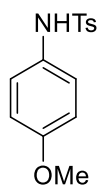
***N*-(2-Fluorophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (203)**



Prepared according to GP 7 using 2-fluoroaniline (1.9 mL, 20 mmol). After a reaction time of 16 h, H_2O (17 mL) was added to the reaction mixture to bring about the separation of crystals. The solid was collected by filtration and washed with H_2O . Recrystallization from EtOH/ H_2O (2:1, approx. 40 mL) yielded 4.98 g

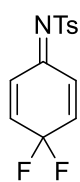
(18.8 mmol, 94%) of the title compound as colorless crystals. — *R_f* = 0.27 (CH_2Cl_2). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3252, 1495, 1335, 1165, 763, 676, 563, 540 cm^{-1} — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): -130.3 (s) ppm. — **HRMS** calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 288.0467, found 288.0465. All further analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[259]

***N*-(4-Methoxyphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (204)**



Prepared according to GP 7 using 4-anisidine (1.23 g, 10.0 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (2.00 g, 10.5 mmol) and pyridine (0.88 mL, 11 mmol) in MeCN (0.86 mL). After a reaction time of 16 h, H₂O (14 mL) was added to the reaction mixture to bring about the separation of crystals. The solid was collected by filtration and washed with H₂O. Recrystallization from EtOH/H₂O yielded 2.59 g (9.32 mmol, 93%) of the title compound as purple crystals. Analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[260]

***N*-(4,4-Difluorocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (5)**

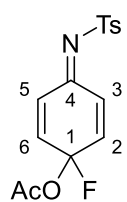


Via oxidative fluorination with HF/pyridine according to table C, entry 7: Preparation according to GP 8 using anilide **200** (2.65 g, 10.0 mmol) yielded 2.06 g (7.27 mmol, 73%) of the title compound as a pale yellow solid. — *R_f* = 0.51 (CH₂Cl₂). — **Mp**: 122 °C. — **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3077, 1567, 1316, 1153, 1085, 1017, 845, 674, 557 cm⁻¹. All further analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[148]

Via oxidative fluorination with Bu₄NH₂F₃: To a solution of anilide **200** (265 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added Bu₄NH₂F₃ (386 mg, 1.28 mmol) and PIDA (387 mg, 1.20 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 17 h. Subsequently, an aliquot for NMR spectroscopy was taken. Decomposition of the starting material was observed.

With Selectfluor: To a suspension of anilide **200** (265 mg, 1.00 mmol) in MeCN (10 mL) was added Selectfluor (**194**, 354 mg, 1.00 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. Within 30 min, a homogenous solution was obtained. After 16 h, TLC indicated no conversion. Stirring was continued under reflux for 6.5 h. TLC indicated incomplete conversion. Stirring at reflux was continued for another 14 h. The solution was concentrated to dryness, the residue was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 263 mg as a dark oil. ¹⁹F NMR analysis revealed 66% conversion and formation of the by-product *N*-(2,4-difluorophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**207**). Formation of the desired product was not observed.

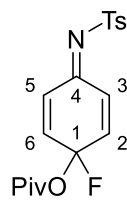
1-Fluoro-4-(tosylimino)cyclohexa-2,5-dien-1-yl acetate (205)



As a by-product of the oxidative fluorination: In the synthesis of imine **5** (performed on a 1.00 mmol scale), 68 mg (0.21 mmol, 21%) of the title compound were isolated by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) as a yellow oil. — *R_f* = 0.21 (CH₂Cl₂).

Via oxidation in AcOH: To a solution of anilide **200** (265 mg, 1.00 mmol) in AcOH (13 mL) was added PIDA (322 mg, 1.00 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 20 min. Subsequently, the solvent was removed under reduced pressure. Solvent residues were removed by repeated addition of toluene (20 mL) and concentration under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc 4:1) to yield 95 mg of a mixture of the title compound with EtOAc (corresponds to 0.26 mmol, 26%) as a red oil. — *R_f* = 0.27 (pentane/EtOAc 4:1). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3068, 2926, 1764, 1664, 1615, 1564, 1319, 1153, 1083, 1011, 853, 677, 584 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.89-7.85 (m, 2H, Ts-H), 7.70-7.66 (m, 1H, 3-H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 7.04-6.98 (m, 2H, 2-H, 6-H), 6.41-6.37 (m, 1H, 5-H), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), 2.12 (s, 3H, COCH₃) ppm. — **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.6 (s, COCH₃), 161.8 (d, *J* = 5.4 Hz, C-4), 144.6 (s, C-Ts), 138.3 (d, *J* = 27.0 Hz, C2/6), 137.4 (s, C-Ts), 137.4 (d, *J* = 26.5 Hz, C2/6), 132.0 (d, *J* = 8.8 Hz, C-5), 129.8 (s, 2×C-Ts), 127.7 (s, 2×C-Ts), 124.0 (d, *J* = 9.2 Hz, C-3), 101.7 (d, *J* = 214.6 Hz, C-1), 21.7 (s, Ts-Me), 21.8 (s, COCH₃) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): -109.0 (s) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₅H₁₄F₂NO₄SNa [M+Na]⁺: 346.0520, found 346.0515.

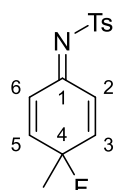
1-Fluoro-4-(tosylimino)cyclohexa-2,5-dien-1-yl pivalate (206)



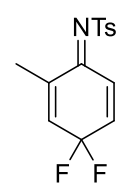
As a by-product of the oxidative fluorination: In the synthesis of imine **5**, performed on a 1.00 mmol scale, using PIDPiv (488 mg, 1.20 mmol), 39 mg (0.11 mmol, 11%) of the title compound were isolated by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) as a yellow solid. Additionally, 113 mg (399 μmol, 40%) of imine **5** were isolated. — *R_f* = 0.40 (CH₂Cl₂). — **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.73-7.56 (m, 1H, 3-H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 7.05-6.95 (m, 2H, 2-H, 6-H), 6.43-6.35 (m, 1H, 5-H), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. — **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 175.3 (s, COC(CH₃)₃), 161.9 (d, *J* = 5.5 Hz, C-4), 144.6 (s, C-Ts), 138.5 (d, *J* = 27.0 Hz, C2/6), 137.6 (d, *J* = 26.5 Hz, C2/6), 137.4 (s, C-Ts), 132.0 (d, *J* = 8.8 Hz, C-5), 129.8 (s, 2×C-Ts), 127.6 (s, 2×C-Ts), 124.0 (d, *J* = 8.8 Hz, C-3), 101.7 (d, *J* = 213.2 Hz, C-1),

39.7 (s, COC(CH₃)₃), 26.9 (s, COC(CH₃)₃), 21.8 (s, Ts-Me) ppm. — ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): −109.6 (s) ppm.

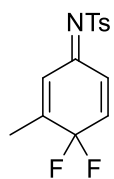
***N*-(4-Fluoro-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (302)**

 Prepared according to a literature procedure^[148] using anilide **263** (2.61 g, 10.0 mmol). Purification by column chromatography (CH₂Cl₂) yielded 1.68 g (5.65 mmol, 57%) of the title compound as a bright pink solid. — *R*_f = 0.36 (CH₂Cl₂). — **Mp**: 139 °C (decomposition). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3055, 2985, 2932, 1545, 1310, 1153, 1087, 1065, 860, 669, 589 cm^{−1}. — ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.54 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, 2-H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 6.89–6.72 (m, 2H, 3-H, 5-H), 6.27 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 2.44 (s, 3H, Ts-Me), 1.61 (d, *J* = 21.1 Hz, 3H, 4-Me) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (d, *J* = 6.1 Hz, C-1), 146.6 (d, *J* = 20.8 Hz, C-3/5), 145.3 (d, *J* = 20.9 Hz, C3/5), 144.2 (s, C-Ts), 138.0 (s, C-Ts), 129.7 (s, 2×C-Ts), 129.1 (d, *J* = 8.4 Hz, C-6), 127.5 (s, 2×C-Ts), 122.0 (d, *J* = 8.3 Hz, C-2), 86.5 (d, *J* = 163.0 Hz, C-4), 25.6 (d, *J* = 27.2 Hz, 4-Me), 21.7 (s, Ts-Me) ppm. — ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): −144.7 (s) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₄H₁₅FN₂O₂S [M+H]⁺: 280.0802, found 280.0804.

***(E)*-N-(4,4-Difluoro-2-methylcyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (210)**

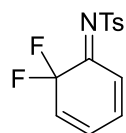
 Preparation according to GP 8 using anilide **201** (2.79 g, 10.0 mmol) in CH₂Cl₂ (200 mL) yielded 2.08 g (6.98 mmol, 70%) of the title compound as a pale yellow solid with an *E/Z* ratio of 100:0. — *R*_f = 0.54 (CH₂Cl₂). — **Mp**: 138 °C. — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 1561, 1317, 1143, 1026, 842, 667, 589, 528 cm^{−1}. — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ts-H), 7.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 6-H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 6.72–6.66 (m, 1H, 5-H), 6.53–6.49 (m, 1H, 3-H), 2.46 (s, 3H, Ts-Me), 1.93 (dt, *J* = 1.5 Hz, *J* = 3.2 Hz, 3H, 2-Me) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.3 (t, *J* = 5.2 Hz, C-1), 144.5 (s, C-Ts), 139.9 (t, *J* = 9.9 Hz, C-2), 137.7 (s, C-Ts), 136.2 (t, *J* = 29.1 Hz, C-5), 132.5 (t, *J* = 28.0 Hz, C-3), 129.8 (s, 2×C-Ts), 127.4 (s, 2×C-Ts), 125.3 (t, *J* = 9.3 Hz, C-6), 110.1 (t, *J* = 225.3 Hz, C-4), 21.8 (s, Ts-Me), 17.3 (s, 2-Me) ppm. — ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): −98.4 (s) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₄H₁₃F₂NO₂SNa [M+Na]⁺: 320.0527, found 320.0522.

***N*-(4,4-Difluoro-3-methylcyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (211)**



Preparation according to GP 8 using anilide **202** (2.79 g, 10.0 mmol) in CH₂Cl₂ (220 mL) yielded 1.80 g (6.07 mmol, 61%) of the title compound as a pale yellow solid with an *E/Z* ratio of 40:60. — *R*_f = 0.54 (CH₂Cl₂). — **Mp**: 78 °C. — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3047, 2926, 1567, 1302, 1151, 1083, 1011, 812, 657, 557 cm⁻¹. — **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *Z*-Ts-H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *E*-Ts-H), 7.72 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, *E*-6-H), 7.50-7.46 (m, 1H, *Z*-2-H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 6.77-6.63 (m, 1H, 5-H), 6.39 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, *Z*-6-H), 6.23-6.19 (m, 1H, *E*-2-H), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), 2.20 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, *Z*-3-Me), 2.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, *E*-3-Me) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (m, C-1), 148.7 (t, *J* = 26.3 Hz, *Z*-C-3), 147.2 (t, *J* = 25.7 Hz, *E*-C-3), 144.5 (s, C-Ts), 137.6 (s, C-Ts), 136.6 (t, *J* = 29.5 Hz, *E*-C-5), 135.7 (t, *J* = 28.9 Hz, *Z*-C-5), 133.3 (t, *J* = 9.4 Hz, *Z*-C-6), 129.8 (s, 2×C-Ts), 129.4 (t, *J* = 6.6 Hz, *E*-C-2), 127.5 (s, 2×C-Ts), 124.9 (t, *J* = 9.3 Hz, *E*-C-6), 121.9 (t, *J* = 6.6 Hz, *Z*-C-2), 110.3 (t, *J* = 229.5 Hz, C-4), 21.7 (s, Ts-Me), 16.2 (s, *Z*-3-Me), 15.5 (s, *E*-3-Me) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): -101.5 (s, *E*), -102.0 (s, *Z*) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₄H₁₄F₂NO₂S [M+H]⁺: 298.0708, found 298.0706.

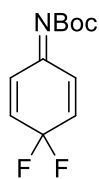
Attempted Synthesis of *N*-(6,6-Difluorocyclohexa-2,4-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (212)



Via oxidative fluorination: Attempted preparation according to GP 8 using anilide **203** (1.06 g, 4.00 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL), reaction time 90 min. ¹H- and ¹⁹F NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed incomplete conversion (approx. 60%) and formation of a complex mixture. Formation of the desired product was not detected.

With Selectfluor: To a suspension of anilide **203** (265 mg, 1.00 mmol) in MeCN (10 mL) was added Selectfluor (**194**, 354 mg, 1.00 mmol) at rt. The resulting suspension was heated to reflux and the homogenous solution thus obtained was stirred under reflux for 1 h. Upon cooling, the solution was concentrated to dryness, H₂O (10 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 208 mg as a red solid. ¹⁹F NMR spectroscopic analysis revealed 20% conversion and formation of non-characterizable by-products. ¹H NMR analysis revealed no formation of the desired product.

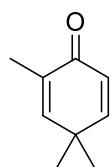
Attempted Synthesis of *tert*-Butyl (4,4-difluorocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)carbamate (215)



With HF/pyridine: Attempted preparation according to GP 8 using carbamate **214** (211 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL), reaction time 25 h. ¹⁹F NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed low conversion (approx. 13%) and formation of one non-characterizable compound. Formation of the desired product was not detected.

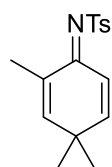
With Bu₄NH₂F₃: To a solution of carbamate **214** (211 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) or THF (8 mL), respectively, was added Bu₄NH₂F₃ (301 mg, 1.00 mmol) and PIDA (387 mg, 1.20 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. Subsequently, an aliquot for ¹⁹F NMR spectroscopy was taken. No conversion was observed in either reaction.

2,4,4-Trimethylcyclohexa-2,5-dienone (218)



Prepared according to a modified literature procedure.^[156c] A mixture of 2,4,4-Trimethylcyclohex-2-en-1-one and 2,2,6,6-Tetramethylcyclohex-2-en-1-one (8:2, 3.48 g, assumed as 25.2 mmol), as obtained from **216** according to a literature-known procedure,^[156b] was dissolved in 1,4-dioxane (220 mL) and DDQ (6.86 g, 30.2 mmol) and MsOH (2.42 g, 25.2 mmol) were added at rt. The reaction mixture was stirred at reflux for 16 h. After cooling to rt, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (700 mL), washed with NaOH (10% in H₂O, 3×350 mL), H₂O (2×350 mL) and brine (350 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (pentane/Et₂O 10:1) to yield 1.45 g (10.6 mmol, 40% over 2 steps from **216**) of the title compound. — *R*_f = 0.27 (pentane/Et₂O 10:1). All further analytical data were in accordance with those reported in the literature.^[156b]

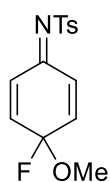
(*E*)-4-Methyl-*N*-(2,4,4-trimethylcyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)benzenesulfonamide (219)



A solution of Ti(OEt)₃Cl (5.54 g, 25.3 mmol) and NEt₃ (3.6 mL, 26 mmol) in toluene (4.5 mL) was stirred at rt for 5 min. *p*-Toluenesulfonyl amide (2.89 g, 16.9 mmol) was added at rt and stirred under reflux for 10 min. Subsequently, a solution of dienone **218** (1.15 g, 8.44 mmol) in toluene (9 mL) was added and the reaction mixture was stirred under reflux for 3.5 h. The reaction mixture was poured into a suspension of NaHCO₃ (2.5 g) in acetone/*n*-pentane (2:1, 135 mL). The suspension was dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by

column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) yielded 1.21 g (4.18 mmol, 50%) of the title compound as a colorless solid with an *E/Z* ratio of 100:0. — *R*_f = 0.36 (CH₂Cl₂). — **Mp**: 179-184 °C. — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2963, 2943, 2922, 2858, 1655, 1604, 1574, 1333, 1169, 1136, 1086, 808, 667, 545 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.91-7.88 (m, 2H, Ts-H), 7.46 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 6-H), 7.32-7.29 (m, 2H, Ts-H), 6.82 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5-H), 6.62-6.57 (m, 1H, 3-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 1.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 2-Me), 1.22 (s, 6H, 2×4-Me) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (C-1), 157.5 (C-5), 153.3 (C-3), 143.1 (C-Ts), 139.7 (C-Ts), 132.5 (C-2), 129.4 (2×C-Ts), 127.0 (2×C-Ts), 120.9 (C-6), 38.6 (C-4), 26.6 (2×4-Me), 21.7 (Ts-Me), 17.9 (2-Me) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₆H₁₉NO₂SH [M+H]⁺: 290.1209, found 290.1208.

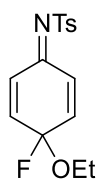
Attempted Synthesis of *N*-(4-Fluoro-4-methoxycyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**220**)



Via oxidative fluorination: Attempted preparation according to GP 8 using anilide **204** (555 mg, 2.00 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL), reaction time 45 min. ¹H- and ¹⁹F NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed incomplete conversion (approx. 70%) and formation of a non-characterizable product. Formation of the desired product was not detected. No fluorine was incorporated.

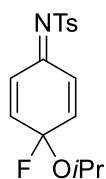
Via oxidation in MeOH: To a solution of anilide **200** (1.34 g, 5.00 mmol) in MeOH (25 mL) was added PIDA (1.93 g, 6.00 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and subsequently quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (50 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (4×70 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis of the crude product revealed formation of one main product. ¹⁹F NMR analysis revealed only minor amounts of fluorinated compounds. Recrystallization of the crude product from methanol and ¹H NMR analysis revealed the isolation of quinone imine ketal **223** (568 mg, 1.85 mmol, 37%) as the main product formed, instead of the desired compound **220**. The spectroscopic data of **223** were in accordance with those reported in the literature.^[261]

Attempted Synthesis of *N*-(4-Ethoxy-4-fluorocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (226)



To a solution of anilide **200** (1.33 g, 5.00 mmol) in EtOH (25 mL) was added PIDA (1.77 g, 5.50 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and subsequently quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (4×100 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis of the crude product revealed incomplete conversion (approx. 80%) and partial decomposition of the starting material. Only small amounts of the desired product were detected. Upon attempted purification by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) only decomposition products were obtained.

Attempted Synthesis of *N*-(4-Fluoro-4-*iso*-propoxycyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (227)



To a solution of anilide **200** (531 mg, 2.00 mmol) in *i*PrOH (10 mL) was added PIDA (709 mg, 2.20 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h and subsequently quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (4×40 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis of the crude product revealed incomplete conversion (approx. 70%) and partial decomposition of the starting material. ¹⁹F NMR analysis revealed only minor amounts of fluorinated compounds. To a solution of an aliquot of the crude product (57 mg) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added silica gel (1 g). The suspension was stirred at rt for 45 min and subsequently filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. 33 mg of a red oil were obtained. ¹⁹F NMR analysis revealed further decomposition of the starting material.

V. Procedures According to Chapter D.2

General Procedure 9 (GP 9): Copper-Catalyzed Conjugate Addition of Dialkylzinc Reagents to Cyclohexadiene Imines

A solution of CuTC (1.91 mg, 10.0 μ mol, 2.00 mol%), (*S,R,R*)-L1 (5.94 mg, 11.0 μ mol, 2.20 mol%) and the respective cyclohexadiene imine (500 μ mol, 1.00 eq) in toluene (5 mL) was stirred at rt for 15 min. The solution was cooled to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of the respective dialkylzinc reagent in toluene (525-550 μ mol, 1.05-1.10 eq) was added dropwise over a period of approx. 1 min. The reaction mixture was stirred at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ for the given time (10-135 min) and subsequently quenched by pouring it onto a suspension of MTBE (20 mL), NaHCO_3 (0.5 g) and H_2O (0.5 mL). The suspension was stirred at rt for 10 min, dried over Na_2SO_4 and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield an imine/enamide mixture of the respective monoadduct. The monoadducts were isolated by chromatography on silica gel (CH_2Cl_2).

General Procedure 10 (GP 10): Tautomerization of the Crude Monoadducts

Activated charcoal (0.5 g per 500 μ mol of the initial cyclohexadiene imine) was added to a solution of the crude tautomeric products obtained from GP 9 in chloroform (5 mL). The resulting suspension was stirred vigorously for 90 min at rt. The activated charcoal was removed by filtration and the filter cake was washed thoroughly with chloroform. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the crude imine tautomer of the respective monoadduct as a yellow oil.

General Procedure 11 (GP 11): Rhodium-Catalyzed Conjugate Addition of Various Organometallic Reagents to Cyclohexadiene Imines

A solution of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.16 mg, 12.5 μ mol, 2.50 mol%), (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol, 6.00 mol%) in THF (3 mL) was stirred at rt for 30 min. The respective cyclohexadiene imine (500 μ mol, 1.00 eq) was added at rt. A solution of the respective organometallic reagent was added at rt. The reaction mixture was stirred at rt for the given time and subsequently quenched by pouring it onto a suspension of MTBE (20 mL), NaHCO_3 (0.5 g) and H_2O (0.5 mL). The suspension was stirred at rt for 10-15 min, dried over Na_2SO_4 and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure.

General Procedure 12 (GP 12): Addition of Lower-Order Cyanocuprates to the Crude Monoadducts as Second Conjugate Addition Step

A solution of the respective organolithium reagent (1.20 mmol, 2.40 eq) was added to a suspension of CuCN (108 mg, 1.20 mmol, 2.40 eq) in Et₂O (10 mL) at -78 °C. The suspension was stirred for 30 min at -78 °C. In a separate flask, the crude monoadduct as obtained from GP 9 and GP 10 (1.00 eq from 500 μmol of the initial cyclohexadiene imine) was dissolved in Et₂O (2 mL) and the solution was added within 5 min at -78 °C to the cyanocuprate solution. The flask containing the imine solution was rinsed with Et₂O (2×1 mL) and the resulting solution was added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, the cooling bath was removed, H₂O (20 mL) was added and stirring was continued until the solution reached rt. The aqueous phase was extracted with MTBE (3×20 mL) and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the respective crude enamide.

General Procedure 13 (GP 13): Addition of Normant Cuprates to the Isolated Monoadducts as Second Conjugate Addition Step

A suspension of CuI (95 mg, 0.50 mmol, 1.25 eq) in THF (0.8 mL) was treated dropwise at 0 °C with the respective Grignard reagent (1.0 mmol, 2.50 eq, solution in THF) over a period of 1-2 min. The resulting suspension was stirred for 1 h at 0 °C. A solution of the isolated monoadduct (400 μmol, 1.00 eq) in THF (0.5 mL) was added at 0 °C to the Normant cuprate suspension over a period of 3-5 min. The flask containing the imine solution was rinsed with THF (2×0.5 mL) and the resulting solution was added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred for the given time (2-5 h) at 0 °C and subsequently quenched by pouring it onto a suspension of MTBE (10 mL), NaHCO₃ (0.25 g) and H₂O (0.25 mL). The suspension was stirred at rt for 1 min, dried over Na₂SO₄ and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the respective crude enamide.

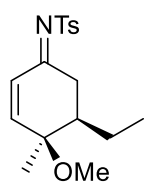
General Procedure 14 (GP 14): Hydrogenation of the Crude Enamides Using RuCl(*p*-cymene)[Ts-DPEN]

A solution of the crude enamide as obtained from GP 12 (1.00 eq from 500 μmol of the initial cyclohexadiene imine) or from GP 13 (1.00 eq from 500 μmol of the isolated monoadduct) and of RuCl(*p*-cymene)[Ts-DPEN] (**260**, 15.9 mg, 25.0 μmol, 5.00 mol%) in MeCN (7 mL) was treated with a 5:2 mixture of HCO₂H and NEt₃ (314 μL, 750 μmol, 1.50 eq) at rt. The reaction

mixture was stirred for 16 h at rt. H₂O (10 mL) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

Note: Diastereomeric ratios of products are given as ratio 1,3-*trans*/3,5-*trans*-isomer : 1,3-*trans*/3,5-*cis*-isomer : 1,3-*cis*/3,5-*trans*-isomer.

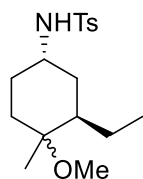
***N*-((4*R*,5*R*)-5-Ethyl-4-methoxy-4-methylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide *cis*-(262)**



According to scheme 121/table 23, entry 1: Preparation according to GP 9 using CuTC (1.9 mg, 10 μmol), (*S,R,R*)-**L1** (10.8 mg, 20.0 μmol), imine **246** (146 mg, 500 μmol) and Et₂Zn (1.5 M in toluene, 1.0 mL, 1.5 mmol) in toluene (3 mL), reaction temperature −15 °C, reaction time 20 h. Work-up time 15 min. Column

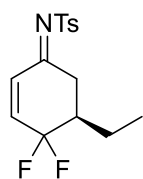
chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) yielded 79 mg of an inseparable mixture in which *cis*-**262** was contained with an *E/Z* ratio of 2:1. — *R*_f = 0.23 (CH₂Cl₂). — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ts-H), 7.34 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, *Z*-2-H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 6.71 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, *Z*-3-H), 6.67 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, *E*-3-H), 6.11 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, *E*-2-H), 3.31 (dd, *J* = 18.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, *E*-6-H), 3.26 (s, 3H, *Z*-OMe), 3.23 (s, 3H, *E*-OMe), 3.15 (dd, *J* = 18.2 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, *E*-6-H), 2.66 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, *Z*-6-H), 2.54 (dd, *J* = 16.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H, *Z*-6-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 1.85-1.77 (m, 1H, 5-H), 1.77-1.69 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.39 (s, 3H, 4-Me), 1.31-1.21 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, *E*-CH₂CH₃), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, *Z*-CH₂CH₃) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 179.7 (*E*-C-1), 178.0 (*Z*-C-1), 153.4 (*Z*-C-3), 152.8 (*E*-C-3), 143.8 (C-Ts), 138.5 (C-Ts), 130.2 (*E*-C-2), 129.6 (2×C-Ts), 127.3 (2×C-Ts), 124.0 (*Z*-C-2), 73.1 (*E*-C-4), 72.8 (*Z*-C-4), 50.8 (*Z*-OMe), 50.5 (*E*-OMe), 46.1 (*Z*-C-5), 45.3 (*E*-C-5), 36.4 (*Z*-C-6), 32.5 (*E*-C-6), 22.5 (*E*-4-Me), 22.3 (*Z*-4-Me), 21.7 (Ts-Me), 21.1 (*E*-CH₂CH₃), 21.0 (*Z*-CH₂CH₃), 12.2 (*Z*-CH₂CH₃), 12.1 (*E*-CH₂CH₃) ppm. — HRMS calcd. for C₁₇H₂₃NO₃SH [M+H]⁺: 321.1471, found 321.1476.

Attempted Synthesis of *N*-((1*S*,3*R*)-3-Ethyl-4-methoxy-4-methylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (266)



1,4-Addition was performed according to GP 9 using CuTC (1.9 mg, 10 μ mol), (*S,R,R*)-**L1** (10.8 mg, 20.0 μ mol), imine **246** (146 mg, 500 μ mol) and Et₂Zn (1.5 M in toluene, 0.50 mL, 0.75 mmol) in toluene (3 mL), reaction temperature $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, reaction time 18 h. Work-up time 15 min. The crude monoadduct was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] (12.7 mg, 20.0 μ mol) in MeCN (4 mL) to yield 195 mg of the crude product as a brown oil. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed the formation of a complex mixture which contained the desired product. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂). 15 mg were obtained as a brown solid that was characterized by NMR spectroscopy as a mixture of the desired product with some impurities. Upon further purification (silica gel/CH₂Cl₂) the desired product was not recovered. — *R*_f = 0.18 (CH₂Cl₂).

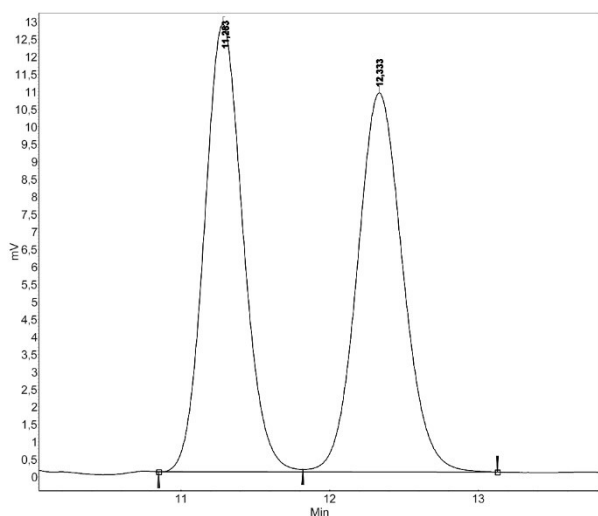
(*R*)-*N*-(5-Ethyl-4,4-difluorocyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (283)



According to Scheme 134: Preparation according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and Et₂Zn (1.5 M in toluene, 0.35 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min yielded 66 mg (0.21 mmol, 42%, purity >90%) of the title compound as a colorless, waxy solid with an *E/Z* ratio of 70:30. Where applicable, styrene was added at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ prior to the addition of Et₂Zn.

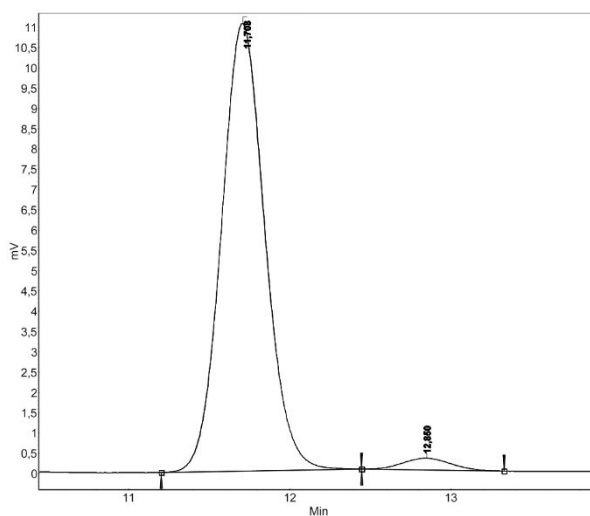
If preparation was performed as above on a 1.00 mmol scale and tautomerization of the crude product according to GP 10 with activated charcoal (1 g) in chloroform (10 mL) was performed prior to column chromatography, 192 mg (613 μ mol, 61%, purity >90%) of the title compound were isolated. — *R*_f = 0.44 (CH₂Cl₂). — [α]_D²⁰ = +2.2 (*c* = 1.0 in CHCl₃). — IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 2970, 2936, 2882, 1587, 1315, 1153, 1085, 812, 668, 555 cm⁻¹. — ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.60 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, *Z*-2-H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 6.68-6.58 (m, 1H, 3-H), 6.30 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, *E*-2-H), 3.74-3.62 (m, 1H, *E*-6-H), 2.90 (dd, *J* = 17.9 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H, *E*-6-H), 2.79-2.70 (m, 1H, *Z*-6-H), 2.62-2.51 (m, 1H, *Z*-6-H), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), 2.34-2.17 (m, 1H, 5-H), 1.99-1.84 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.50-1.34 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, *E*-CH₂CH₃), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, *Z*-CH₂CH₃) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 176.2 (m_c, *E*-C-1), 174.2 (m_c, *Z*-C-1), 144.4 (s, C-Ts), 139.7 (dd, *J* = 34.1 Hz, *J* = 27.6 Hz, C-3), 137.6 (s, *E*-C-Ts), 137.5 (s, *Z*-C-Ts), 135.0 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 9.3 Hz, *E*-C-2), 129.8 (s, 2 \times C-Ts), 127.5 (m_c, *Z*-C-2), 127.4 (s, 2 \times C-Ts), 118.2

(dd, $J = 238.7$ Hz, $J = 237.1$ Hz, E -C-4), 117.9 (t, $J = 238.6$ Hz, Z -C-4), 43.5 (t, $J = 22.8$ Hz, Z -C-5), 42.7 (t, $J = 23.1$ Hz, E -C-5), 37.5 (d, $J = 7.3$ Hz, Z -C-6), 32.9 (d, $J = 6.9$ Hz, E -C-6), 21.7 (s, Ts-Me), 20.7 (m_c, E -CH₂CH₃), 20.3 (m_c, Z -CH₂CH₃), 11.5 (s, E -CH₂CH₃), 11.4 (s, Z -CH₂CH₃) ppm. — ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -99.0$ (d, $J = 282$ Hz, E), -99.8 (d, $J = 286$ Hz, Z), -106.8 (d, $J = 282$ Hz, E), -107.4 (d, $J = 286$ Hz, Z) ppm. — HRMS calcd. for C₁₅H₁₇F₂NO₂SNa [M+Na]⁺: 336.0840, found 336.0843. — The enantiomeric excess was measured by HPLC, (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times:** 11.7 min (major enantiomer), 12.9 min (minor enantiomer), 94% ee.



Peak results :

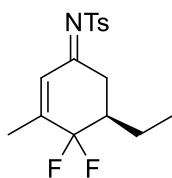
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	11.283	50.05	12.8	3.8	50.046
2	UNKNOWN	12.333	49.95	10.8	3.8	49.954
Total			100.00	23.6	7.7	100.000



Peak results :

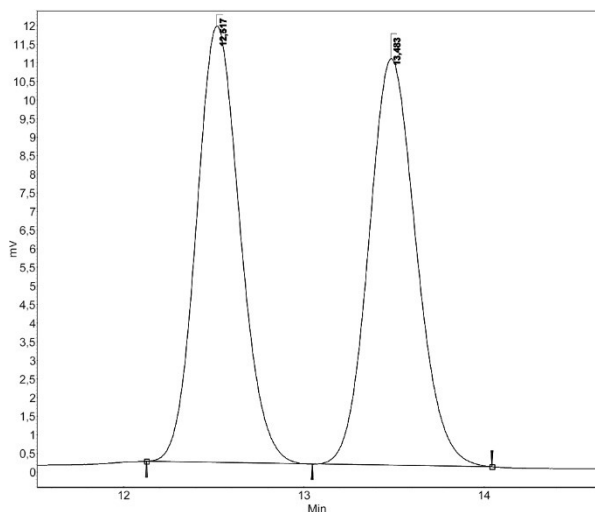
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	11.708	97.16	11.0	3.4	97.159
2	UNKNOWN	12.850	2.84	0.3	0.1	2.841
Total			100.00	11.3	3.5	100.000

(*R*)-*N*-(5-Ethyl-4,4-difluoro-3-methylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (296)



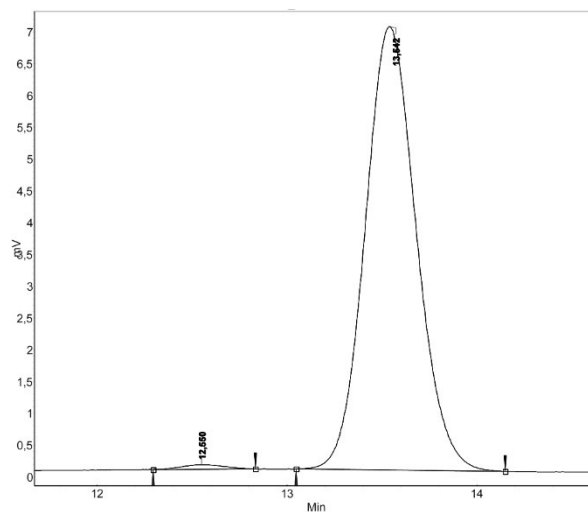
Preparation according to GP 9 using imine **211** (149 mg, 500 μ mol) and Et₂Zn (1.5 M in toluene, 0.35 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min yielded 131 mg (400 μ mol, 80%) of the title compound as a pale yellow solid with an *E/Z* ratio of 65:35. — *R*_f = 0.54 (CH₂Cl₂). — *Mp*: 94 °C. — [α]_D²⁰ = +21.5 (*c* = 1.0 in CHCl₃). — IR (neat): $\tilde{\nu} = 2965, 2940, 2881, 1588, 1304, 1153, 1085, 986, 775, 561$ cm⁻¹. — ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.85$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, *Z*-Ts-H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, *E*-Ts-H), 7.40-7.30 (m, 3H, *Z*-2-H, Ts-H), 6.11 (s, 1H, *E*-2-H), 3.69-3.59 (m, 1H, *E*-6-H), 2.89 (dd, $J = 17.8$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H, *E*-6-H), 2.75-2.67 (m, 1H, *Z*-6-H), 2.52 (dd, $J = 16.2$ Hz,

$J = 11.5$ Hz, 1H, Z-6-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 2.31-2.15 (m, 1H, 5-H), 2.12 (s, 3H, Z-3-Me), 2.04 (s, 3H, E-3-Me), 1.97-1.84 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.49-1.34 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, E- CH_2CH_3), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, Z- CH_2CH_3) ppm. — ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.5$ (mc, E-C-1), 174.3 (mc, Z-C-1), 152.1 (dd, $J = 30.2$ Hz, $J = 25.3$ Hz, Z-C-3), 151.4 (dd, $J = 29.5$ Hz, $J = 25.3$ Hz, E-C-3), 144.1 (s, C-Ts), 138.1 (s, C-Ts), 131.7 (t, $J = 7.3$ Hz, E-C-2), 129.7 (s, $2\times\text{C-Ts}$), 127.3 (s, $2\times\text{C-Ts}$), 124.8 (t, $J = 7.2$ Hz, Z-C-2), 118.9 (t, $J = 240.8$ Hz, E-C-4), 118.7 (t, $J = 241.4$ Hz, Z-C-4), 43.2 (d, $J = 23.1$ Hz, Z-C-5), 42.6 (t, $J = 23.5$ Hz, E-C-5), 37.5 (t, $J = 7.2$ Hz, Z-C-6), 33.0 (t, $J = 6.6$ Hz, E-C-6), 21.7 (s, Ts-Me), 20.7 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 2.4$ Hz, E- CH_2CH_3), 20.3 (d, $J = 3.1$ Hz, Z- CH_2CH_3), 16.8 (d, $J = 3.9$ Hz, Z-3-Me), 16.3 (d, $J = 4.2$ Hz, E-3-Me), 11.6 (s, E- CH_2CH_3), 11.5 (s, Z- CH_2CH_3) ppm. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -106.3$ (d, $J = 280$ Hz, E), -106.6 (d, $J = 283$ Hz, Z), -112.0 (d, $J = 280$ Hz, E), -112.3 (d, $J = 283$ Hz, Z) ppm. — HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SH}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328.1177, found 328.1173. — The enantiomeric excess was measured by HPLC, (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times:** 12.6 min (minor enantiomer), 13.5 min (major enantiomer), 98% ee.



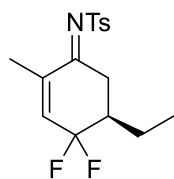
Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.517	49.65	11.7	3.3	49.654
2	UNKNOWN	13.483	50.35	10.9	3.3	50.346
Total			100.00	22.7	6.6	100.000

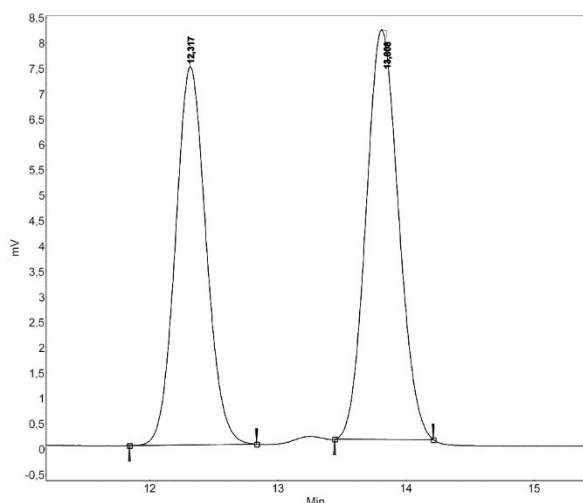


Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.550	0.85	0.1	0.0	0.850
2	UNKNOWN	13.542	99.15	7.0	2.2	99.150
Total			100.00	7.0	2.2	100.000

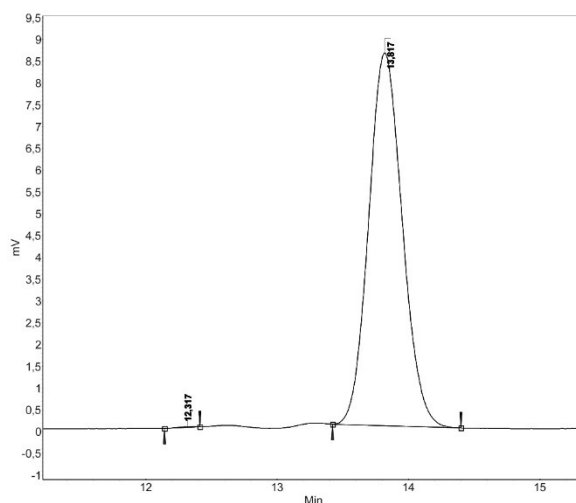
(*R,E*)-*N*-(5-Ethyl-4,4-difluoro-2-methylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (300)

1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **210** (149 mg, 500 μ mol) and Et_2Zn (1.12 M in toluene, 0.47 mL, 0.53 mmol), reaction time 15 min. ^1H - and ^{19}F NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed the formation of aromatized product **301** as the main component and small amounts (<25%) of enamide **299** and its tautomer (*E*)-**300**. Isolation of **300** by column chromatography yielded 5 mg (0.02 mmol, 3%) of the title compound as a colorless oil with an *E/Z* ratio of 100:0. — R_f = 0.41 (CH_2Cl_2). — $[\alpha]_D^{20}$ = +29.7 (c = 0.3 in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2968, 2931, 2882, 1586, 1153, 1089, 846, 668, 557 cm^{-1} . — **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.87-7.83 (m, 2H, Ts-H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ts-H), 6.49-6.45 (m, 1H, 3-H), 3.69 (ddd, J = 17.6 Hz, J = 4.5 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, 6-H), 2.88 (dd, J = 17.7 Hz, J = 10.7 Hz, 1H, 6-H), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), 2.30-2.19 (m, 1H, 5-H), 1.95-1.86 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.86-1.83 (m, 3H, 2-Me), 1.46-1.36 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm. — **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ = 177.1 (t, J = 2.9 Hz, C-1), 144.1 (s, C-Ts), 141.8 (dd, J = 11.2 Hz, J = 9.5 Hz, C-2), 138.2 (s, C-Ts), 136.4 (dd, J = 33.8 Hz, J = 27.2 Hz, C-3), 129.7 (s, 2 \times C-Ts), 127.2 (s, 2 \times C-Ts), 118.7 (dd, J = 237.8 Hz, J = 235.4 Hz, C-4), 43.2 (t, J = 23.3 Hz, C-5), 33.4 (d, J = 7.0 Hz, C-6), 21.8 (s, Ts-Me), 20.7 (dd, J = 4.1 Hz, J = 1.6 Hz, CH_2CH_3), 17.3 (s, 2-Me), 11.6 (s, CH_2CH_3) ppm. — **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): δ = -97.2 (d, J = 278 Hz), -106.1 (d, J = 278 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 350.0997, found 350.0990. — The enantiomeric excess was measured by HPLC, (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times**: 12.3 min (minor enantiomer), 13.8 min (major enantiomer), 99% ee.



Peak results :

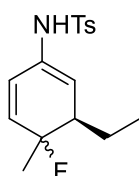
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.317	46.62	7.4	2.1	46.622
2	UNKNOWN	13.808	53.38	8.1	2.4	53.378
Total			100.00	15.5	4.4	100.000



Peak results :

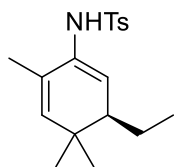
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.317	0.08	0.0	0.0	0.079
2	UNKNOWN	13.817	99.92	8.6	2.5	99.921
Total			100.00	8.6	2.5	100.000

Attempted Synthesis of *N*-((3*R*)-3-Ethyl-4-fluoro-4-methylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**303**)

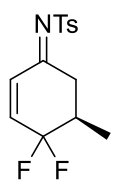


1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **302** (140 mg, 500 μ mol) and Et_2Zn (1.5 M in toluene, 0.35 mL, 0.53 mmol), reaction time 4 h. ^1H - and ^{19}F NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed the formation of aromatized product **264** as the main component. Formation of the desired product was not detected.

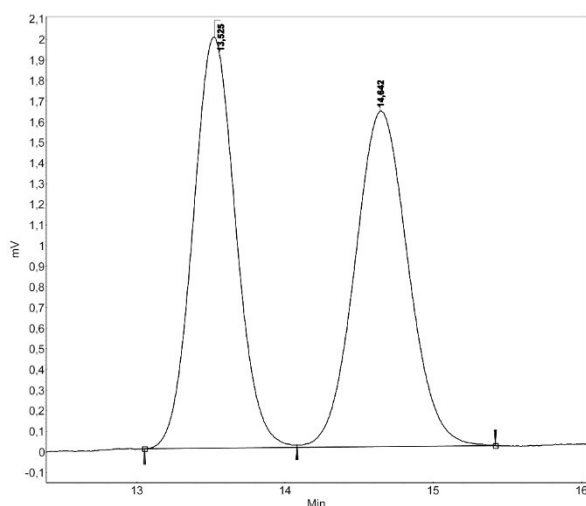
Attempted Synthesis of (*R*)-*N*-(3-Ethyl-4,4,6-trimethylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**304**)



1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **219** (87.9 mg, 304 μ mol) and Et_2Zn (1.5 M in toluene, 0.22 mL, 0.33 mmol), reaction temperature $-15\text{ }^\circ\text{C}$, reaction time 24 h. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed no conversion.

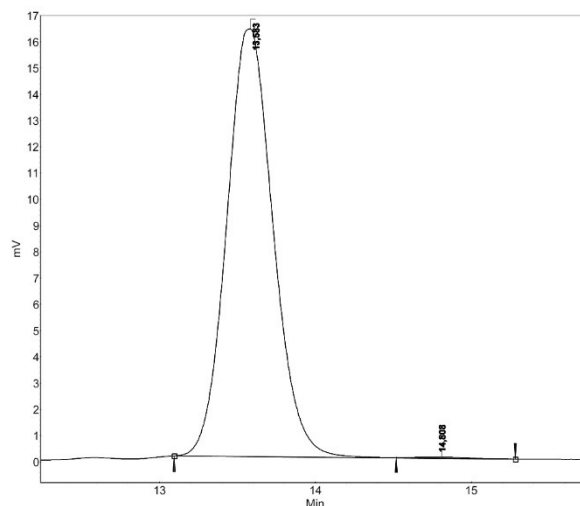
(R)-N-(4,4-Difluoro-5-methylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (312)

Preparation according to GP 9 using imine **5** (213 mg, 750 μ mol) and Me_2Zn (0.84 M in toluene, 0.94 mL, 0.79 mmol), reaction time 105 min yielded 171 mg (571 μ mol, 76%) of the title compound as colorless solid with an *E/Z* ratio of 76:24. — **R_f** = 0.57 (CH_2Cl_2). — **Mp**: 80 °C. — **[α]_D²⁰** = +27.7 (*c* = 1.0 in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2984, 2921, 1583, 1317, 1154, 1084, 814, 672, 551 cm^{-1} . — **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.59 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, *Z*-2-H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 6.70-6.59 (m, 1H, 3-H), 6.30 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, *E*-2-H), 3.68-3.55 (m, 1H, *E*-6-H), 2.89 (dd, *J* = 17.9 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H, *E*-6-H), 2.66-2.38 (m, 3H, 5-H, *Z*-6-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *E*-5-Me), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, *Z*-5-Me) ppm. — **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ = 176.0 (t, *J* = 2.9 Hz, *E*-C-1), 173.9 (m_c, *Z*-C-1), 144.4 (s, C-Ts), 139.5 (dd, *J* = 34.2 Hz, *J* = 26.9 Hz, *E*-C-3), 139.3 (dd, *J* = 33.5 Hz, *J* = 27.3 Hz, *Z*-C-3), 137.6 (s, C-Ts), 135.1 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 8.8 Hz, *E*-C-2), 129.7 (s, 2×C-Ts), 127.5 (m_c, *Z*-C-2), 127.4 (s, 2×C-Ts), 117.8 (dd, *J* = 238.9 Hz, *J* = 236.9 Hz, *E*-C-4), 117.7 (t, *J* = 238.8 Hz, *Z*-C-4), 40.0 (d, *J* = 7.1 Hz, *Z*-C-6), 37.1 (t, *J* = 23.7 Hz, *Z*-C-5), 36.2 (t, *J* = 24.1 Hz, *E*-C-5), 35.5 (d, *J* = 7.1 Hz, *E*-C-6), 21.7 (s, Ts-Me), 12.5 (m_c, *E*-5-Me), 12.4 (m_c, *Z*-5-Me) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl_3): δ = -101.6 (d, *J* = 284 Hz, *Z*), -101.8 (d, *J* = 281 Hz, *E*), -108.4 (d, *J* = 281 Hz, *E*), -108.8 (d, *J* = 284 Hz, *Z*) ppm. — **HRMS** calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SH}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 300.0864, found 300.0867. — The enantiomeric excess was measured by HPLC, (Daicel Chiralpak IA column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times**: 13.6 min (major enantiomer), 14.8 min (minor enantiomer), 99% ee.



Peak results :

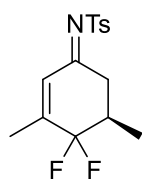
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13.525	49.61	2.0	0.7	49.606
2	UNKNOWN	14.642	50.39	1.6	0.7	50.394
Total			100.00	3.6	1.3	100.000



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	13.583	99.66	16.3	5.6	99.662
2	UNKNOWN	14.808	0.34	0.0	0.0	0.338
Total			100.00	16.3	5.6	100.000

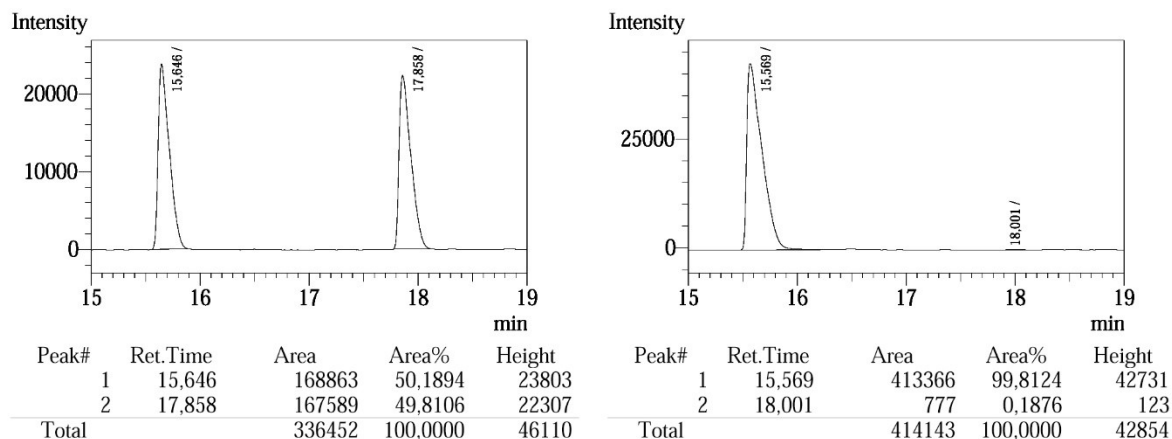
(R)-N-(4,4-Difluoro-3,5-dimethylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (314)



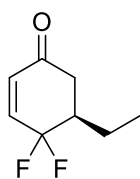
Preparation according to GP 9 using imine **211** (149 mg, 500 μ mol) and Me_2Zn (0.84 M in toluene, 0.65 mL, 0.55 mmol), reaction time 135 min yielded 139 mg (444 μ mol, 89%) of the title compound as a colorless solid with an *E/Z* ratio of 70:30. — R_f = 0.43 (CH_2Cl_2). — **Mp**: 72 $^\circ\text{C}$. — $[\alpha]_D^{20}$ = +41.0 (c = 0.2 in CHCl_3).

— **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 2983, 1582, 1316, 1152, 1086, 777, 694, 556 cm^{-1} . — **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.37 (s, 1H, *Z*-2-H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 6.11 (s, 1H, *E*-2-H), 3.62–3.55 (m, 1H, *E*-6-H), 2.89 (dd, J = 17.8 Hz, J = 10.9 Hz, 1H, *E*-6-H), 2.62–2.45 (m, 3H, 5-H, *Z*-6-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 2.13 (s, 3H, *Z*-3-Me), 2.05 (s, 3H, *E*-3-Me), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *E*-5-Me), 1.16 (t, J = 6.6 Hz, 3H, *Z*-5-Me) ppm. — **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ = 176.4 (t, J = 2.5 Hz, *E*-C-1), 174.1 (m_c , *Z*-C-1), 152.9 (dd, J = 30.0 Hz, J = 25.4 Hz, *E*-C-3), 151.4 (dd, J = 30.0 Hz, J = 24.8 Hz, *Z*-C-3), 144.1 (s, C-Ts), 138.0 (s, C-Ts), 131.7 (t, J = 7.3 Hz, *E*-C-2), 129.7 (s, 2 \times C-Ts), 127.3 (s, 2 \times C-Ts), 124.8 (t, J = 7.1 Hz, *Z*-C-2), 118.6 (t, J = 240.7 Hz, *E*-C-4), 118.5 (t, J = 240.9 Hz, *Z*-C-4), 40.2 (d, J = 6.7 Hz, *Z*-C-6), 36.8 (t, J = 24.0 Hz, *Z*-C-5), 36.1 (t, J = 24.5 Hz, *E*-C-5), 35.7 (d, J = 6.8 Hz, *E*-C-6), 21.8 (s, Ts-Me), 16.9 (d, J = 3.4 Hz, *Z*-3-Me), 16.3 (d, J = 3.9 Hz, *E*-3-Me), 12.7 (dd, J = 4.9 Hz, J = 2.8 Hz, *E*-5-Me), 12.6 (dd, J = 5.5 Hz, J = 2.5 Hz, *Z*-5-Me) ppm. — **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): δ = –108.0 (d, J = 282 Hz, *Z*), –108.8 (d, J = 279 Hz, *E*), –113.4 (d, J = 279 Hz, *E*),

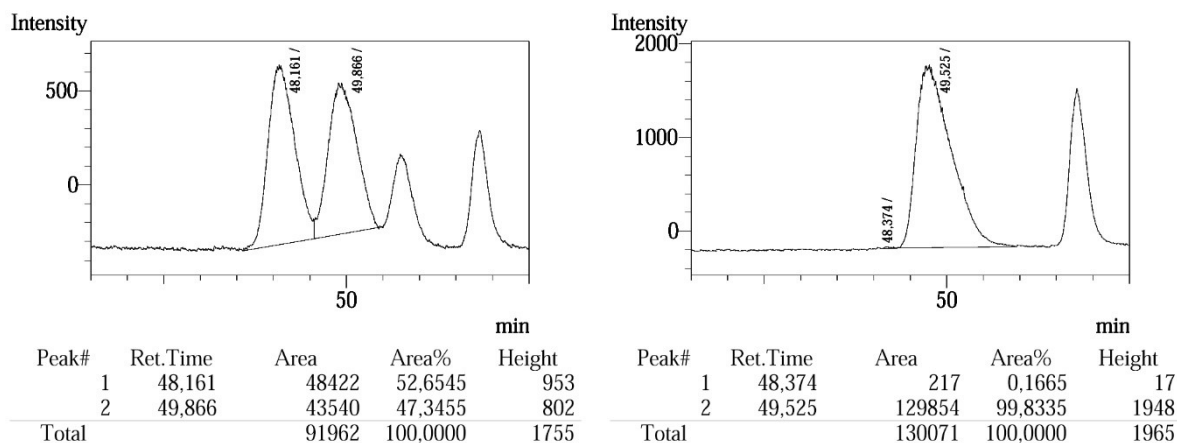
–113.7 (d, $J = 282$ Hz, Z) ppm. — **HRMS** calcd. for $C_{15}H_{17}F_2NO_2SH$ $[M+H]^+$: 314.1021, found 314.1024. — The enantiomeric excess was measured by GC upon hydrolysis to the respective enone (Supelco Cyclodextrin TE column, 4 min 60 °C isothermal → 2 K/min to 100 °C → 20 K/min to 160 °C, 15 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times**: 15.6 min (major enantiomer), 18.0 min (minor enantiomer), 99% ee.



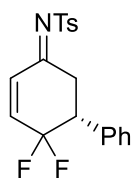
(R)-5-Ethyl-4,4-difluorocyclohex-2-enone (**286**)



1,4-Addition was performed according to GP 9 using dienone **196** (65 mg, 0.50 μ mol) and Et_2Zn (1.5 M in toluene, 0.35 mL, 0.53 mmol), reaction time 70 min. The reaction mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl (5 mL). The aqueous phase was extracted with Et_2O (3x 10 mL), the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and filtered over celite. The filtrate was concentrated carefully under reduced pressure (down to 100 mbar). The yield of the desired product **286** was determined by 1H NMR spectroscopy (52%, using CH_2Ph_2 as internal standard). Subsequently, the solution was concentrated to near dryness and purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2). An inseparable mixture (19 mg) of the desired enone **286** and the by-product *trans*-**316** was obtained. Yield of **286** calculated by NMR: 62 μ mol, 12%. — $R_f = 0.46$ (CH_2Cl_2). — 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.75$ (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.71–6.80 (m, 1H), 2.76–2.65 (m, 1H), 2.45–2.28 (m, 2H), 2.00–1.84 (m, 1H), 1.50–1.32 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) ppm. — ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -99.6$ (d, $J = 283$ Hz), -107.2 (d, $J = 283$ Hz) ppm. — The enantiomeric excess was measured by GC (Supelco Cyclodextrin TA column, 50 min 60 °C isothermal, → 2 K/min to 100 °C → 20 K/min to 160 °C, 2 min isothermal; 45 cm/s gas flow). **Retention times**: 48.4 min (minor enantiomer), 49.5 min (major enantiomer), 99% ee.



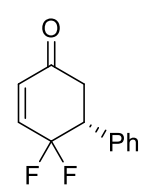
(R)-N-(4,4-Difluoro-5-phenylcyclohex-2-en-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (319)



A solution of $\text{CuBr}_2 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (5.14 mg, 25.0 μmol) and (3a*R*,8a*R*)-**L17** (27.4 mg, 30.0 μmol) in Me-THF (3 mL) was stirred at rt for 15 min. Imine **5** (142 mg, 500 μmol) was added and the solution was cooled to -78°C . PhMgBr (0.10 M in Me-THF, 0.60 mmol, 6.0 mL) was added at -78°C over a period of 2 h via syringe pump. Upon addition, the reaction mixture was stirred for another 1 h. The reaction was quenched by addition of MeOH/ H_2O (1:2, 0.75 mL). The suspension was stirred until rt was reached and subsequently dried over Na_2SO_4 , filtered over celite and concentrated under reduced pressure. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed a mixture of various products that were identified as enamide **318**, imine **319**, enone **320**, anilides **321** and **200** and 1,2-adduct **322**. Purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) yielded a mixture of imine **319**, enone **320** and one further, not characterized, by-product (ratio 45:41:14). Further purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 /toluene 10:1) yielded 26 mg of an inseparable mixture (ratio 26:74) of imine **319** (*E/Z* ratio 77:23, 28 μmol , 6% yield based on ^1H NMR spectroscopic analysis) and enone **320** (77 μmol , 15% yield based on ^1H NMR spectroscopic analysis) as a yellow oil. — R_f = 0.32 (CH_2Cl_2 /toluene 10:1). — ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.71 (d, J = 10.7 Hz, 1H, Z-2-H), 7.42-7.31 (m, 7H, Ts-H, Ph-H), 6.78-6.73 (m, 1H, *E*-3-H), 6.76-6.71 (m, 1H, Z-3-H), 6.40 (dd, J = 10.1 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, *E*-2-H), 3.99-3.92 (m, 1H, *E*-6-H), 3.72-3.59 (m, 1H, Z-5-H), 3.67-3.57 (m, 1H, *E*-5-H), 3.44 (dd, J = 17.6 Hz, J = 12.5 Hz, 1H, *E*-6-H), 3.29 (dd, J = 16.1 Hz, J = 13.2 Hz, 1H, Z-6-H), 2.87-2.81 (m, 1H, Z-6-H), 2.45 (s, 3H, Ts-Me) ppm. — ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 due to low signal-to-noise ratio, only the signals of the (*E*)-isomer were detected): δ = 175.9 (t, J = 2.7 Hz, C-1), 144.5 (s, C-Ts), 139.8 (dd, J = 35.2 Hz, J = 25.9 Hz, C-3), 137.7 (s, C-Ts), 135.1 (J = 11.0 Hz, J = 8.5 Hz, C-2), 133.9 (m_c , C-1'), 129.8 (s, 2 \times C-

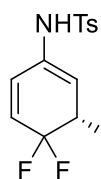
Ts), 129.5 (s, 2×C-2'), 128.7 (s, 2×C-3'), 128.6 (s, C-4'), 127.5 (s, 2×C-Ts), 116.6 (mc, C-4), 46.9 (t, $J = 23.0$ Hz, C-5), 34.1 (d, $J = 6.7$ Hz, C-6), 21.7 (s, Ts-Me) ppm. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -99.4$ (d, $J = 285$ Hz, *Z*), -99.6 (d, $J = 282$ Hz, *E*), -103.3 (d, $J = 282$ Hz, *E*), -103.8 (d, $J = 285$ Hz, *Z*) ppm. — HRMS calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SH}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.1021, found 362.1023. — The enantiomeric excess was measured by HPLC, (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times:** 38.6 min, 40.2 min, 0% ee.

(*R*)-4,4-Difluoro-5-phenylcyclohex-2-enone (320)

 $R_f = 0.32$ (CH_2Cl_2 /toluene 10:1). — ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ -7.31 (m, 5H, Ph-H), 6.87 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.30-6.26 (m, 1H, 2-H), 3.12 (dd, $J = 16.7$ Hz, $J = 12.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.85-2.79 (m, 1H, 6-H), 3.80-3.69 (m, 1H, 5-H) ppm. — ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.7$ (t, $J = 2.4$ Hz, C-1), 140.9 (dd, $J = 35.5$ Hz, $J = 26.1$ Hz, C-3), 134.2 (mc, C1'), 133.4 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 8.2$ Hz, C-2), 129.3 (d, $J = 0.8$ Hz, 2×C-2'), 128.7 (s, 2×C-3'), 128.5 (s, C-4'), 117.1 (dd, $J = 240.3$ Hz, $J = 238.5$ Hz, C-4), 47.6 (t, $J = 23.2$ Hz, C-5), 40.4 (d, $J = 7.3$ Hz, C-6) ppm. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -99.1$ (d, $J = 283$ Hz), -103.9 (d, $J = 283$ Hz) ppm. — The enantiomeric excess was measured by HPLC, (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times:** 9.3 min, 11.3 min, 0% ee.

Racemic conjugate addition was performed as follows: To a suspension of CuCl (24.8 mg, 250 μmol) in THF (1.0 mL) PhMgBr (0.55 M in THF, 0.68 mL, 0.38 mmol) was added dropwise at -30 °C. The mixture was stirred at -30 °C for 5 min. Subsequently, a solution of imine **5** (70.8 mg, 250 μmol) in THF (1 mL) was added dropwise at -30 °C. The flask containing the imine solution was rinsed with THF (2×0.5 mL) and the resulting solution was added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at -30 °C for 2 h and subsequently quenched by pouring it onto a suspension of MTBE (20 mL), NaHCO_3 (0.5 g) and H_2O (0.5 mL). The suspension was stirred at rt for 10 min, dried over Na_2SO_4 and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 104 mg of a mixture of enamide **318**, anilide **200** and biphenyl. Purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) yielded 67 mg of an inseparable mixture of imine **319** and enone **320** (84:16 ratio).

Attempted Synthesis of (*R*)-*N*-(4,4-Difluoro-3-phenylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**318**)

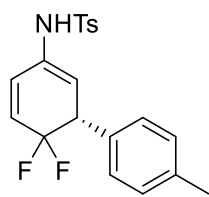


With PhZnCl: 1,4-Addition was performed according to GP 11 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and PhZnCl (0.93 M in THF, 0.81 mL, 0.75 mmol), reaction time 90 min. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed anilide **200** and biphenyl as the main components. Formation of the desired product was not detected.

With PhAlMe: 1,4-Addition was performed according to GP 11 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol), which was stirred with the precatalyst and (*R*)-BINAP in THF (3 mL) at rt for 30 min, and PhAlMe₂ (0.59 M in THF, 1.3 mL, 0.75 mmol), reaction time 1 h. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed anilide **200** as the main component.

*With PhB(OH)₂, desired product (*S*)-**318***: 1,4-Addition was performed according to GP 11 using [Rh(cod)OH]₂ (2.7 mg, 6.0 μ mol), (*S*)-BINAP (9.0 mg, 14 μ mol), imine **5** (113 mg, 400 μ mol) and PhB(OH)₂ (neat, 122 mg, 1.00 mmol), solvent 1,4-dioxane (2 mL), H₂O (degassed, 0.2 mL) reaction temperature 60 °C, reaction time 24 h. Subsequently, the mixture was concentrated under reduced pressure to yield 211 mg of the crude product as a brown solid. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed anilide **200** and TsNH₂ as the main components. Only traces of the desired product were detected.

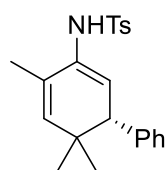
Attempted Synthesis of (*R*)-*N*-(4,4-Difluoro-3-(4-methylphenyl)cyclohexa-1,5-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**323**)



1,4-Addition was performed according to GP 11 using imine **5** (85 mg, 0.30 mmol), which was stirred with the precatalyst and (*R*)-BINAP in THF (0.4 mL) at rt for 30 min, TMSCl (1.0 M in THF, 0.90 mL, 0.90 mmol) and *p*-TolZnCl (0.85 M in THF, 1.1 mL, 0.90 mmol), both added at -10 °C.

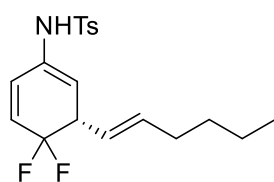
Reaction time 3 h at -10 °C. ^1H - and ^{19}F NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed low conversion (approx. 40%) and anilide **200** and 4,4'-dimethyl-1,1'-biphenyl as the main products. Formation of the desired product was not detected.

Attempted Synthesis of (*S*)-4-Methyl-*N*-(4,4,6-trimethyl-3-phenylcyclohexa-1,5-dien-1-yl)benzenesulfonamide (325)



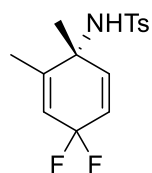
1,4-Addition was performed according to GP 11 using imine **219** (59.6 mg, 206 μmol) and PhZnCl (0.86 M in THF, 0.36 mL, 0.31 mmol), reaction time 2 d. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed no conversion.

Attempted Synthesis of (*S,E*)-*N*-(4,4-Difluoro-3-(hex-1-en-1-yl)cyclohexa-1,5-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (331)



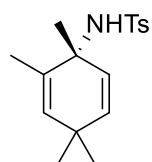
1,4-Addition was performed according to GP 11 using imine **5** (142 mg, 500 μmol) and hex-(1*E*)-enylzirconocene chloride, reaction time 90 min. The organometallic reagent was prepared as follows: In a separate flask, hex-1-yne (68.5 μL , 600 μmol) was added to a stirred suspension of Cp_2ZrHCl (168 mg, 650 μmol) in THF (2 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at rt. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude 1,4-addition product revealed low conversion (approx. 20%) and anilide **200** as the main product. Formation of the desired product was not detected.

Attempted Synthesis of (*R*)-*N*-(4,4-Difluoro-1,2-dimethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (332)



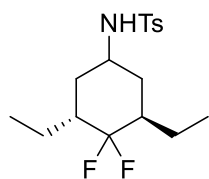
1,2-Addition was performed according to GP 11 using imine **210** (149 mg, 500 μmol) and AlMe_3 (neat, 0.06 mL, 0.6 mmol), reaction time 5 h. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed anilide **201** as the main component. Formation of the desired product was not detected.

Attempted Synthesis of (*R*)-4-Methyl-*N*-(1,2,4,4-tetramethylcyclohexa-2,5-dien-1-yl)benzenesulfonamide (333)



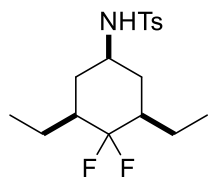
1,2-Addition was performed according to GP 11 using imine **219** (60.6 mg, 209 μmol) and AlMe_3 (neat, 0.03 mL, 0.3 mmol), reaction time 3 d. ^1H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed no conversion.

***N*-((3*R*,5*R*)-3,5-Diethyl-4,4-difluorocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3,5-*trans*-342)**



1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (71 mg, 0.25 mmol), ligand (*S,R,R*)-**L1** and Et₂Zn (1.12 M in toluene, 0.23 mL, 0.26 mmol), reaction time 10 min. The mixture of crude products was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.25 g) in chloroform (2.5 mL). The crude product thus obtained was again subjected to the conditions of GP 9 using ligand (*S,R,R*)-**L1**, Et₂Zn (1.12 M in toluene, 0.23 mL, 0.26 mmol). The reaction was carried out at −15 °C for 16 h to yield the diadduct **341** as a yellow oil with a dr (*trans/cis*) of 96:4. To a solution of this compound in EtOH (6.3 mL) was added NaBH₄ (24 mg, 0.63 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 16 h at rt. Aqueous HCl (1 M) was added until the solution reached pH 1. The aqueous phase was diluted with H₂O (5 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (4×10 mL). The combined organic phases were washed with H₂O and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 2:1) yielded 55 mg (159 μmol, 64% over 4 steps) of the title compound as a colorless solid. dr (*trans/cis*) before chromatography: 97:3, after chromatography: 97:3. — *R*_f = 0.22 (pentane/Et₂O 2:1). — *Mp*: 116 °C. — [α]_D²⁰ = −4.4 (c = 0.7 in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3252, 2967, 1442, 1322, 1154, 1087, 813, 669, 560, 537 cm^{−1}. — **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 4.41 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 3.42–3.25 (m, 1H, 1-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 1.99–1.39 (m, 7H), 1.27–1.03 (m, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. — **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.7 (s, C-Ts), 138.3 (s, C-Ts), 129.9 (s, 2×C-Ts), 127.1 (s, 2×C-Ts), 124.9 (t, *J* = 244.7 Hz, C-4), 47.2 (s, C-1), 43.5 (t, *J* = 22.7 Hz), 40.0 (t, *J* = 23.1 Hz), 35.5 (d, *J* = 6.2 Hz), 32.4 (d, *J* = 4.5 Hz), 21.6 (s, Ts-Me), 20.3 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 3.6 Hz CH₂CH₃), 20.0 (t, *J* = 3.3 Hz, CH₂CH₃), 11.9 (s, CH₂CH₃), 11.6 (s, CH₂CH₃) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = −109.5 (d, *J* = 241 Hz), −110.6 (d, *J* = 241 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₇H₂₅F₂NO₂SN_a [M+Na]⁺: 368.1466, found 368.1472.

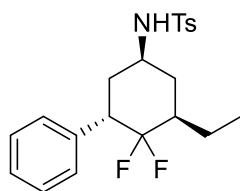
***all-cis-N*-(3,5-Diethyl-4,4-difluorocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (*all-cis*-342)**



Prepared as above from imine **5** on a 500 μmol scale, but using (*R,S,S*)-**L1** in the second 1,4-addition step and Et₂Zn (1.5 M in toluene, 0.37 mL, 0.55 mmol). Reduction was performed as follows: To a solution of the crude diadduct **341** in CH₂Cl₂ (2 mL) was added BH₃·*t*BuNH₂ (91.3 mg,

1.05 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 3.5 h at 0 °C. Subsequently, H₂O (2 mL) was added and the mixture was stirred for another 30 min at 0 °C. A second portion of H₂O (2 mL) was added and extraction with CH₂Cl₂ (3×10 mL) was performed. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered over celite and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (pentane/Et₂O 2:1) yielded 95 mg (275 μmol, 55% over 4 steps) of a diastereomeric mixture containing the title compound as a pale yellow solid. Diastereomeric ratio of products (given as ratio 3,5-*trans*-isomer : 1,3-*trans*/3,5-*cis*-isomer : *all-cis*-isomer): before chromatography: 58:6:36. after chromatography: 59:3:38. — *R*_f = 0.22 (pentane/Et₂O 2:1). — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 5.02 (br s, 1H, NH), 3.26-3.16 (m, 1H, 1-H), 2.41 (s, 3H, Ts-Me), 1.94-1.61 (m, 4H, 2-H, 6-H, CH₂CH₃), 1.58-1.42 (m, 2H, 3-H, 5-H), 1.21-1.03 (m, 4H, 2-H, 6-H, CH₂CH₃), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2×CH₂CH₃) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.6 (s, C-Ts), 138.3 (s, C-Ts), 129.9 (s, 2×C-Ts), 127.1 (s, 2×C-Ts), 123.7 (t, *J* = 247.5 Hz, C-4), 51.2 (s, C-1), 44.3 (t, *J* = 23.5 Hz, C-3, C-5), 35.1 (d, *J* = 8.6 Hz, C-2, C-6), 21.6 (s, Ts-Me), 19.8 (t, *J* = 3.3 Hz, 2×CH₂CH₃), 11.6 (s, 2×CH₂CH₃) ppm. — ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -110.6 (d, *J* = 238 Hz), -129.0 (d, *J* = 238 Hz) ppm.

***N*-((1*S*,3*S*,5*R*)-5-Ethyl-4,4-difluoro-3-phenylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (347)**

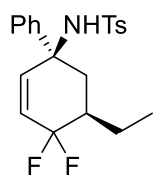


1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μmol) and Et₂Zn (1.12 M in toluene, 0.47 mL, 525 μmol), reaction time 10 min. The mixture of crude products was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.5 g) in chloroform (5.0 mL). A

solution of [Rh(cod)Cl]₂ (6.2 mg, 13 μmol) and (*S*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μmol) in THF (1.0 mL) was stirred at rt for 30 min. To this solution was added the crude monoadduct **283** in THF (1.0 mL; rewashed with 2×1.0 mL) and PhZnCl (1.0 M in THF, 0.75 mL, 0.75 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and subsequently quenched by pouring it onto H₂O/CH₂Cl₂ (1:1, 40 mL). Both phases were filtered over celite. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2×20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. ¹⁹F NMR analysis of the crude product revealed a ratio of 1,2- to 1,4-addition of 13:87. Hydrogenation was performed according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] in MeCN (7 mL). The crude product was purified by column chromatography

(pentane/Et₂O 2:1) to yield 131 mg of an inseparable mixture (ratio 86:14) of the desired product **347** (297 μ mol, 59% yield over 4 steps based on ¹H NMR spectroscopic analysis) and the benzene derivative **284** as a colorless oil. Attempted further separation by column chromatography or MPLC was not successful. — *R_f* = 0.13 (pentane/Et₂O 2:1). No minor diastereomers were observed. — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.37-7.18 (m, 7H, Ts-H, Ph-H), 4.68 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NH), 3.70-3.55 (m, 1H, 1-H), 3.45-3.32 (m, 1H, 3-H), 2.42 (s, 3H, Ts-Me), 2.21-2.09 (m, 1H, 2-H), 2.03-1.96 (m, 2H, 2-H, 6-H), 1.94-1.74 (m, 2H, 5-H, CH₂CH₃), 1.55-1.44 (m, 1H, 6-H), 1.41-1.31 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.8 (s, C-Ts), 137.7 (s, C-Ts), 136.9 (d, *J* = 7.7 Hz, C-1'), 130.0 (s, 2×C-Ts), 129.0 (m_c, 2×C-2'), 128.5 (2×C-3'), 127.4 (s, C-4'), 127.2 (s, 2×C-Ts), 124.1 (dd, *J* = 250.6 Hz, *J* = 245.4 Hz, C-4), 48.1 (s, C-1), 45.2 (dd, *J* = 25.1 Hz, *J* = 22.2 Hz, C-3), 41.4 (t, *J* = 22.6 Hz, C-5), 35.2 (m_c, C-2), 34.2 (m_c, C-6), 21.7 (s, Ts-Me), 20.7 (t, *J* = 3.9 Hz, CH₂CH₃), 11.8 (s, CH₂CH₃) ppm. — ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -104.3 (d, *J* = 244 Hz), -106.3 (d, *J* = 244 Hz) ppm. — HRMS calcd. for C₂₁H₂₅F₂NO₂SNa [M+Na]⁺: 416.1466, found 416.1467.

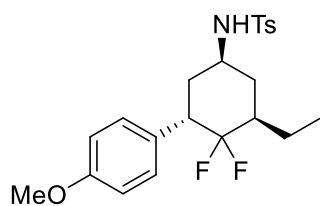
***N*-((1*S*,5*R*)-5-Ethyl-4,4-difluoro-1-phenylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (345)**



1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and Et₂Zn (1.12 M in toluene, 0.47 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. The crude product mixture was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.5 g) in chloroform (5.0 mL). A solution of [Rh(cod)Cl]₂ (6.2 mg, 13 μ mol) and (*R*)-BINAP (18.7 mg, 30.0 μ mol) in THF (1.0 mL) was stirred at rt for 30 min. To this solution was added the crude monoadduct **283** in THF (1.0 mL; rewashed with 2×1.0 mL) and PhZnCl (1.0 M in THF, 0.75 mL, 0.75 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and subsequently quenched by pouring it onto H₂O (20 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3×20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. ¹⁹F NMR analysis of the crude product revealed a ratio of 1,2- to 1,4-addition of 91:9. Purification by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) yielded 119 mg (304 μ mol, 61% over 3 steps) as a colorless solid. dr (*trans/cis*) before chromatography: 2:98, after chromatography: 1:99. — *R_f* = 0.28 (CH₂Cl₂). — *Mp*: 135 °C. — [α]_D²⁰ = -43.5 (c = 1.0 in CHCl₃). — IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3250, 1325, 1156, 1083, 962, 679, 589, 546 cm⁻¹. — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44

(d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.22-7.17 (m, 3H, 2'-H, 4'-H), 7.16-7.11 (4H, Ts-H, 3'-H), 6.58 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.90 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, 3-H), 5.52 (br s, 1H, NH), 2.39 (s, 3H, Ts-Me), 2.23-2.12 (m, 2H, 6-H), 1.73-1.63 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.52-1.39 (m, 1H, 5-H), 1.24-1.14 (m, 1H, CH_2CH_3), 0.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm. — ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.2$ (s, C-Ts), 139.6 (d, $J = 2.5$ Hz, C-1'), 139.2 (s, C-Ts), 138.9 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 9.9$ Hz, C-2), 129.4 (s, $2\times\text{C-Ts}$), 128.4 (s, $2\times\text{C-3'}$), 128.1 (s, C-4'), 127.2 (s, $2\times\text{C-Ts}$), 127.0 (s, $2\times\text{C-2'}$), 125.6 (dd, $J = 32.7$ Hz, $J = 28.0$ Hz, C-3), 119.3 (dd, $J = 237.9$ Hz, $J = 234.6$ Hz, C-4), 61.7 (mc, C-1), 40.2 (t, $J = 22.7$ Hz, C-5), 39.6 (d, $J = 7.8$ Hz, C-6), 21.6 (s, Ts-Me), 19.8 (d, $J = 5.6$ Hz, CH_2CH_3), 11.3 (s, CH_2CH_3) ppm. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -100.8$ (d, $J = 274$ Hz), -102.4 (d, $J = 274$ Hz) ppm. — HRMS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M-H}]^-$: 390.1345, found 390.1345.

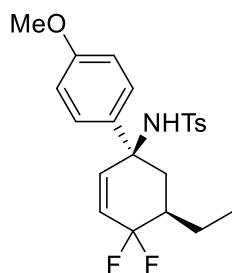
Attempted Synthesis of *N*-((1*S*,3*S*,5*R*)-5-Ethyl-4,4-difluoro-3-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**354**)



1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μmol) and Et_2Zn (1.5 M in toluene, 0.35 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. The crude product mixture was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.5 g) in chloroform (5.0 mL). A solution of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.2 mg, 13 μmol) and (*S*)-BINAP (19.4 mg, 31.2 μmol) in THF (1.0 mL) was stirred at rt for 60 min. To this solution was added the crude monoadduct **283** in THF (1.0 mL; rewashed with 2×1.0 mL) and 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4\text{ZnCl}$ (0.75 M in THF, 1.0 mL, 0.75 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and subsequently quenched by pouring it onto a suspension of MTBE (20 mL), NaHCO_3 (0.5 g) and H_2O (0.5 mL). The suspension was stirred at rt for 1 min, dried over Na_2SO_4 and filtered over activated charcoal. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Hydrogenation was performed according to GP 14 using $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[\text{rac-Ts-DPEN}]$ in MeCN (5 mL) to yield 195 mg of a brown oil. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed quantitative hydrolysis of enamide **353** to the respective ketone.

(For further procedures for the preparation of compound **354** vide infra.)

Attempted Synthesis of *N*-((1*S*,5*R*)-5-Ethyl-4,4-difluoro-1-(4-methoxyphenyl)cyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**355**)

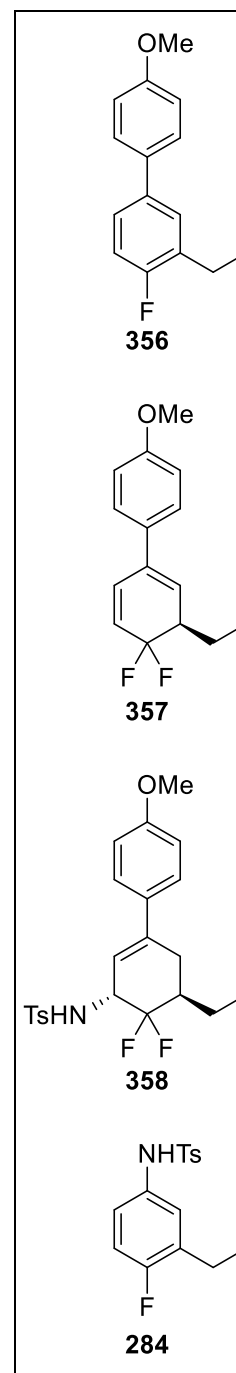


1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and Et_2Zn (1.12 M in toluene, 0.47 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. The crude product mixture was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.5 g) in chloroform (5.0 mL).

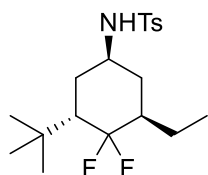
Rhodium/BINAP-catalyzed: A solution of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (6.2 mg, 13 μ mol) and (*R*)-BINAP (19.4 mg, 31.2 μ mol) in THF (1.0 mL) was stirred at rt for

60 min. To this solution was added the crude monoadduct **283** in THF (1.0 mL; rewashed with 2×1.0 mL) and 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4\text{ZnCl}$ (0.75 M in THF, 1.0 mL, 0.75 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 135 min and subsequently quenched by pouring it onto a suspension of MTBE (20 mL), NaHCO_3 (0.5 g) and H_2O (0.5 mL). The suspension was stirred at rt for 1 min, dried over Na_2SO_4 and filtered over activated charcoal. The filtrate was concentrated under reduced pressure. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed the formation of 3-ethyl-4-fluoro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (**356**).

Via Grignard reaction: To a solution of crude monoadduct **283** in THF (3 mL) was added 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ (0.93 M in THF, 0.65 mL, 0.60 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 24 h and subsequently quenched by pouring it onto a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. ^{19}F NMR analysis of the crude product revealed the formation of a mixture of **355** (single diastereomer) and dihydrobiphenyl **357**. Attempted purification by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) yielded biphenyl **356** and a mixture of the rearrangement product **358** (dr 72:28) and benzene derivative **284**. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -100.7$ (d, $J = 274$ Hz), -102.3 (d, $J = 274$ Hz) ppm.

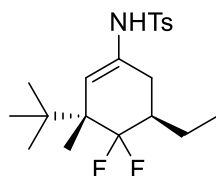


***N*-((1*S*,3*S*,5*R*)-3-(*tert*-Butyl)-5-ethyl-4,4-difluorocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (374)**

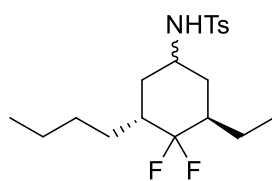


According to table 31, entry 3: 1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and Et_2Zn (1.5 M in toluene, 0.35 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. The mixture of crude products was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.5 g) in chloroform (5.0 mL). The crude product thus obtained was subjected to cuprate addition, which was performed according to GP 12 with *t*BuLi (1.9 M in pentane, 0.63 mL, 1.2 mmol). The crude enamide **373** was hydrogenated according to GP 14 using $\text{RuCl}(\textit{p}$ -cymene)[*rac*-Ts-DPEN] in MeCN (5 mL). The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to yield 83 mg (0.22 mmol, 44% over 4 steps) of the title compound as a colorless oil that solidified within several days at 4 °C. dr before chromatography 94:5:1, after chromatography 96:4:0. — *R*_f = 0.27 (CH_2Cl_2). — **Mp**: 66-68 °C. — $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -15.7 (*c* = 0.83 in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3284, 2964, 2876, 1443, 1326, 1151, 1086, 975, 811, 670, 544 cm^{-1} . — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 4.98 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H, NH), 3.50-3.42 (m, 1H, 1-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 1.91-1.69 (m, 5H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H, CH_2CH_3), 1.63-1.56 (m, 1H, 2-H), 1.43-1.34 (m, 1H, 6-H), 1.34-1.24 (m, 1H, CH_2CH_3), 0.92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ = 143.7 (s, C-Ts), 137.6 (s, C-Ts), 129.9 (s, 2 \times C-Ts), 127.3 (s, 2 \times C-Ts), 127.1 (dd, *J* = 251.0 Hz, *J* = 249.1 Hz, C-4), 48.3 (s, C-1), 46.3 (t, *J* = 21.3 Hz, C-3), 43.5 (t, *J* = 23.5 Hz, C-5), 32.6 (mc, C-6), 32.5 (d, *J* = 2.2 Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 (t, *J* = 4.5 Hz, C-2), 30.0 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 (s, Ts-Me), 21.4 (t, *J* = 4.5 Hz, CH_2CH_3), 12.2 (s, CH_2CH_3) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl_3): δ = -97.9 (d, *J* = 244 Hz), -104.8 (d, *J* = 244 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SNa}$ [*M*+Na]⁺: 396.1779, found 396.1776.

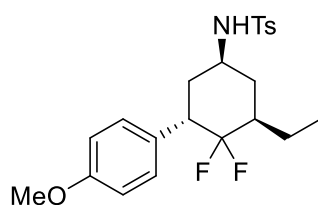
***N*-((3*S*,5*R*)-3-(*tert*-Butyl)-5-ethyl-4,4-difluoro-3-methylcyclohex-1-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (375)**



Cuprate addition was performed according to GP 12 with *t*BuLi (1.9 M in pentane, 0.51 mL, 0.96 mmol) and isolated imine **296** (131 mg, 400 μ mol) to yield 140 mg of a colorless oil. NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed decomposition of the starting material.

***N*-((3*R*,5*R*)-3-Butyl-5-ethyl-4,4-difluorocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (377)**

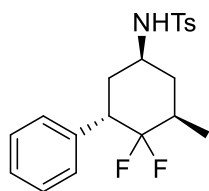
According to table 32, entry 2: 1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and Et_2Zn (1.5 M in toluene, 0.35 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. The crude product mixture was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.5 g) in chloroform (5.0 mL). Cuprate addition was performed according to GP 12 with $n\text{BuLi}$ (1.75 M in hexanes, 0.69 mL, 1.2 mmol). The crude enamide **376** was hydrogenated according to GP 14 using $\text{RuCl}(p\text{-cymene})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$ in MeCN (5 mL). The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to yield a mixture of the desired product and the benzene derivative **284**. The latter was removed by column chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O 2:1) to yield 78 mg (0.21 mmol, 42% over 4 steps) as a colorless oil that solidified within several days at 4 °C. dr before chromatography 59:2:39, after chromatography 60:0:40. — R_f = 0.23 (pentane/ Et_2O 2:1). — **Mp**: 84-87 °C. — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3248, 2962, 2874, 1442, 1323, 1156, 1092, 812, 671, 561 cm^{-1} . — **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3 , signals that belong to the minor diastereomer only are marked with an asterisk): δ = 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.40 (br d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.42-3.26 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02-1.59 (m, 5H), 1.57-1.38 (m, 2H), 1.32-1.02 (m, 7H), 0.90-0.74 (m, 6H) ppm. — **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ = 143.7 (s), 138.2 (s), 138.1* (s), 129.9 (s), 127.2* (s), 127.1 (s), 124.9 (t, J = 247.8 Hz), 47.2 (s), 43.5 (t, J = 22.8 Hz), 41.7* (t, J = 22.7 Hz), 39.9* (t, J = 23.0 Hz), 38.3 (t, J = 23.1 Hz), 36.0 (m_c), 35.6* (m_c), 32.8* (m_c), 32.4 (m_c), 29.5* (s), 29.2 (s), 26.8* (dd, J = 6.2 Hz, J = 3.8 Hz), 26.6 (m_c), 22.9 (s), 22.6* (s), 21.7 (s), 20.3 (dd, J = 6.3 Hz, J = 4.0 Hz), 20.0* (t, J = 3.2 Hz), 14.1 (s), 14.0* (s), 11.9 (s), 11.6* (s) ppm. — **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): δ = -109.6 (d, J = 241 Hz), -109.8* (d, J = 241 Hz), -110.6 (d, J = 241 Hz), -110.7* (d, J = 240 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 396.1779, found 396.1788.

***N*-((1*S*,3*S*,5*R*)-5-Ethyl-4,4-difluoro-3-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (354)**

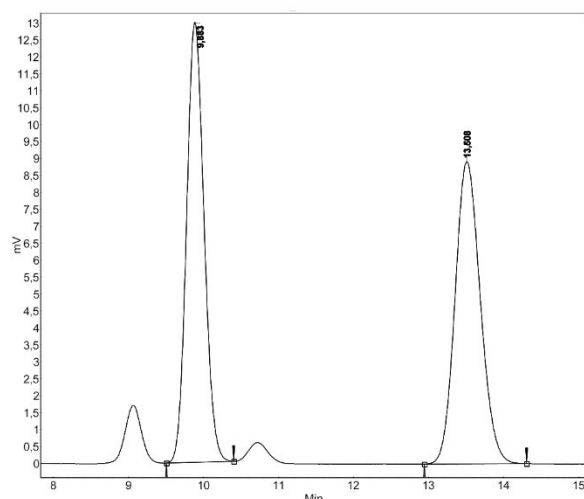
1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and Et_2Zn (1.5 M in toluene, 0.35 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. The crude product mixture was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.5 g) in chloroform (5.0 mL).

Via higher order cyanocuprate: Cuprate addition was performed according to GP 12: To a solution of 4-bromoanisole (0.16 mL, 1.3 mmol) in THF (0.7 mL) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *t*BuLi (1.9 M in pentane, 1.3 mL, 2.5 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was allowed to warm to rt. The solution thus obtained was added dropwise to a suspension of CuCN (54 mg, 0.60 mmol) in THF (10 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. Subsequently, the crude monoadduct **283** in THF (0.5 mL) was added dropwise to the cyanocuprate solution. Reaction time 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The crude enamide **353** was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN] in MeCN (5 mL). The crude product was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) to yield a mixture of the desired product and the benzene derivative **284**. The latter was removed by column chromatography (CH₂Cl₂/toluene 10:1) to yield 42 mg (0.10 mmol, 20% over 4 steps) as a colorless oil that solidified within several days at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. dr before chromatography 88:0:12, after chromatography 100:0:0.

Via Normant cuprate: Cuprate addition was performed according to GP 13 using a Normant cuprate generated from CuI (119 mg, 625 μmol) and 4-MeO-C₆H₄MgBr (0.92 M in THF, 1.4 mL, 1.3 mmol), reaction time 2 h. The crude enamide **353** was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN]. The crude product was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/toluene 10:1) to yield 130 mg (307 μmol , 61% over 4 steps) as a colorless oil that solidified within several days at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. dr before chromatography 94:6:0, after chromatography 95:5:0. — *R_f* = 0.14 (CH₂Cl₂/toluene 10:1). — **Mp**: $132\text{--}134\text{ }^{\circ}\text{C}$. — **[α]_D²⁰** = +8.7 (*c* = 0.35 in CHCl₃). — **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3252, 2965, 2838, 1514, 1254, 1151, 1088, 1030, 813, 666, 544 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2'-H), 6.84-6.81 (m, 2H, 3'-H), 4.38 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.70-3.61 (m, 1H, 1-H), 3.36-3.26 (m, 1H, 3-H), 2.42 (s, 3H, Ts-Me), 2.18-2.11 (m, 1H, 2-H), 2.01-1.95 (m, 1H, 6-H), 1.91-1.74 (m, 3H, 2-H, 5-H, CH₂CH₃), 1.48-1.40 (m, 1H, 6-H), 1.37-1.28 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.8 (s, C-4'), 143.8 (s, C-Ts), 137.8 (s, C-Ts), 130.1 (d, *J* = 2.0 Hz, 2×C-2'), 130.0 (s, 2×C-Ts), 128.7 (d, *J* = 8.0 Hz, C-1'), 127.2 (s, 2×C-Ts), 124.2 (dd, *J* = 250.1 Hz, *J* = 245.1 Hz, C-4), 113.9 (s, 2×C-3'), 55.4 (s, OMe), 48.2 (s, C-1), 44.4 (t, *J* = 23.3 Hz, C-3), 41.1 (t, *J* = 22.6 Hz, C-5), 35.3 (d, *J* = 5.9 Hz, C-2), 34.3 (mc, C-6), 21.7 (s, Ts-Me), 20.6 (t, *J* = 3.5 Hz, CH₂CH₃), 11.8 (s, CH₂CH₃) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -104.8 (d, *J* = 244 Hz), -106.5 (d, *J* = 243 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for C₂₂H₂₇F₂NO₃SNa [*M*+Na]⁺: 446.1572, found 446.1583.

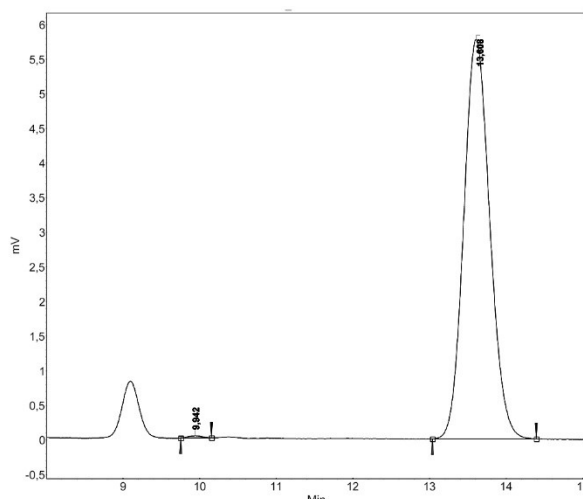
***N*-((1*S*,3*S*,5*R*)-4,4-Difluoro-5-methyl-3-phenylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (379)**

Prepared according to GP 13 using monoadduct **312** (120 mg, 400 μ mol) and PhMgBr (0.87 M in THF, 1.1 mL, 1.0 mmol), reaction time 2 h. The crude enamide **378** was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN]. The crude product was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/toluene 10:1) to yield 115 mg (303 μ mol, 76% over 2 steps) of the title compound as a colorless solid. dr before chromatography 92:5:3, after chromatography 94:4:2. — **R_f** = 0.26 (CH₂Cl₂/toluene 10:1). — **Mp**: 142-143 °C. — **[α]_D²⁰** = +7.6 (*c* = 1.0 in CHCl₃). — **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3225, 2980, 2869, 1451, 1323, 1152, 1087, 972, 678, 539 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.31-7.25 (m, 5H, Ts-H, 3'-H, 4'-H), 7.23-7.19 (m, 2H, 2'-H), 4.62 (br d, *J* = 4.7 Hz, 1H, NH), 3.68-3.59 (m, 1H, 1-H), 3.44-3.37 (m, 1H, 3-H), 2.42 (s, 3H, Ts-Me), 2.21-2.08 (m, 2H, 5-H, 2-H), 1.97-1.89 (m, 2H, 2-H, 6-H), 1.53 (dt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H, 6-H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 5-Me) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.8 (s, C-Ts), 137.5 (s, C-Ts), 136.7 (t, *J* = 3.6 Hz, C-1'), 130.0 (s, 2×C-Ts), 129.0 (s, 2×C-2'), 128.5 (s, 2×C-3'), 127.4 (s, C-4'), 127.2 (s, 2×C-Ts), 123.9 (t, *J* = 247.7 Hz, C-4), 48.0 (s, C-1), 44.6 (t, *J* = 23.0 Hz, C-3), 37.2 (m_c, C-6), 35.2 (t, *J* = 3.5 Hz, C-2), 34.7 (t, *J* = 23.5 Hz, C-5), 21.7 (s, Ts-Me), 13.6 (t, *J* = 4.0 Hz, 5-Me) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -106.5 (d, *J* = 244 Hz), -107.5 (d, *J* = 243 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for C₂₀H₂₃F₂NO₂SNa [*M*+Na]⁺: 402.1310, found 402.1315. — The enantiomeric excess was measured by HPLC, (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 80:20, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times**: 9.9 min (minor enantiomer), 13.5 min (major enantiomer), 99% ee.



Peak results :

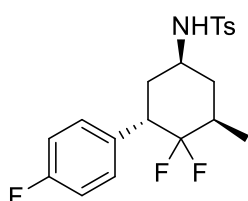
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	9.883	50.21	13.0	3.5	50.214
2	UNKNOWN	13.508	49.79	8.9	3.5	49.786
Total			100.00	21.9	7.0	100.000



Peak results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	9.942	0.27	0.0	0.0	0.266
2	UNKNOWN	13.608	99.73	5.8	2.3	99.734
Total			100.00	5.8	2.3	100.000

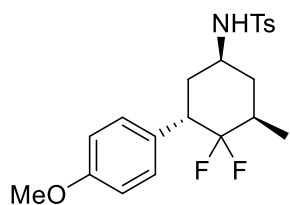
***N*-((1*S*,3*S*,5*R*)-4,4-Difluoro-3-(4-fluorophenyl)-5-methylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (381)**



Prepared according to GP 13 using monoadduct **312** (120 mg, 400 μ mol) and 4-F-C₆H₄MgBr (0.90 M in THF, 1.1 mL, 1.0 mmol), reaction time 2 h. The crude enamide **380** was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN]. The crude product was purified by column chromatography (CH₂Cl₂) to yield 138 mg (347 μ mol, 87% over 2 steps) of the title compound as a colorless solid. dr before chromatography 92:5:3, after chromatography 94:4:2. — *R*_f = 0.24 (CH₂Cl₂). — **Mp**: 123-125 °C. — [α]_D²⁰ = -4.8 (c = 0.5 in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3238, 2943, 1512, 1322, 1291, 1153, 976, 830, 813, 683, 558, 525 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.18 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, 2H, 2'-H), 6.98-6.94 (m, 2H, 3'-H), 4.49 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 3.61-3.53 (m, 1H, 1-H), 3.43-3.33 (m, 1H, 3-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 2.19-2.05 (m, 2H, 2-H, 5-H), 1.98-1.88 (m, 2H, 2-H, 6-H), 1.56 (dt, *J* = 13.6 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, 6-H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 5-Me) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 162.0 (d, *J* = 246.4 Hz, C-4'), 143.9 (s, C-Ts), 137.3 (s, C-Ts), 132.4 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, C-1'), 130.6 (d, *J* = 7.9 Hz, 2×C-2'), 130.0 (s, 2×C-Ts), 127.2 (s, 2×C-Ts), 123.9 (t, *J* = 247.5 Hz, C-4), 115.3 (d, *J* = 21.1 Hz, 2×C-3'), 48.0 (s, C-1), 43.4 (t, *J* = 23.1 Hz, C-3), 36.9 (mc, C-6), 35.2 (t, *J* = 3.6 Hz, C-2), 34.7 (t, *J* = 23.5 Hz, C-5), 21.7 (s, Ts-Me), 13.9 (mc, 5-Me) ppm. — **¹⁹F NMR**

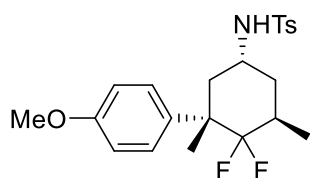
(282 MHz, CDCl₃): δ = -106.3 (d, J = 243 Hz, CF₂), -107.7 (d, J = 243 Hz, CF₂), -116.0 (s, C₆H₄-F) ppm. — **HRMS** calcd. for C₂₀H₂₂F₃NO₂SNa [M+Na]⁺: 420.1216, found 420.1216.

***N*-((1*S*,3*S*,5*R*)-4,4-Difluoro-3-(4-methoxyphenyl)-5-methylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (383)**



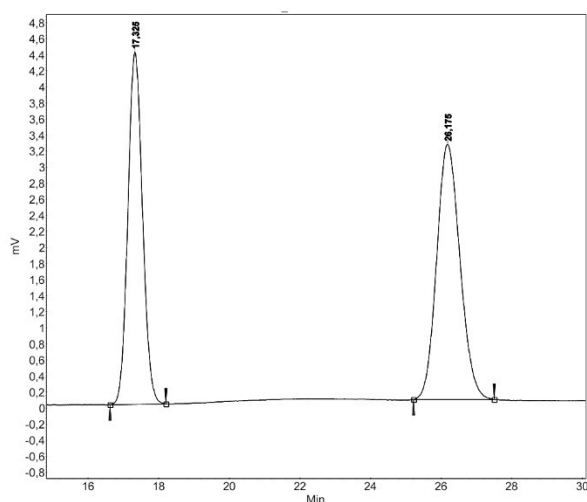
Prepared according to GP 13 using monoadduct **312** (120 mg, 400 μ mol), and 4-MeO-C₆H₄MgBr (0.92 M in THF, 1.1 mL, 1.0 mmol), reaction time 2 h. The crude enamide **382** was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN]. The crude product was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/toluene 10:1) to yield 124 mg (303 μ mol, 76% over 2 steps) of the title compound as a colorless solid. dr before chromatography 92:5:3, after chromatography 92:5:3. — **R_f** = 0.15 (CH₂Cl₂/toluene 10:1). — **Mp**: 122 °C. — [α]_D²⁰ = +4.5 (c = 1.0 in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3225, 2945, 2895, 1512, 1329, 1249, 1151, 1089, 1037, 818, 677, 538 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2'-H), 6.83-6.79 (m, 2H, 3'-H), 4.56 (br d, J = 6.9 Hz, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.69-3.61 (m, 1H, 1-H), 3.39-3.31 (m, 1H, 3-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 2.19-2.05 (m, 2H, 2-H, 5-H), 1.94-1.87 (m, 2H, 2-H, 6-H), 1.51 (dt, J = 13.4 Hz, J = 9.9 Hz, 1H, 6-H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 5-Me) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.7 (s, C-4'), 143.8 (s, C-Ts), 137.6 (s, C-Ts), 130.1 (s, 2×C-2'), 130.0 (s, 2×C-Ts), 128.6 (t, J = 3.5 Hz, C-1'), 127.2 (s, 2×C-Ts), 124.1 (t, J = 247.4 Hz, C-4), 113.8 (s, 2×C-3'), 55.4 (s, OMe), 48.0 (s, C-1), 43.9 (t, J = 23.5 Hz, C-3), 37.4 (m_c, C-6), 35.2 (t, J = 3.4 Hz, C-2), 34.5 (t, J = 23.6 Hz, C-5), 21.7 (s, Ts-Me), 13.5 (m_c, 5-Me) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -107.4 (br s, CF₂) ppm. — **HRMS** calcd. for C₂₁H₂₅F₂NO₃SNa [M+Na]⁺: 432.1415, found 432.1423.

***N*-((1*R*,3*S*,5*R*)-4,4-Difluoro-3-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (385)**



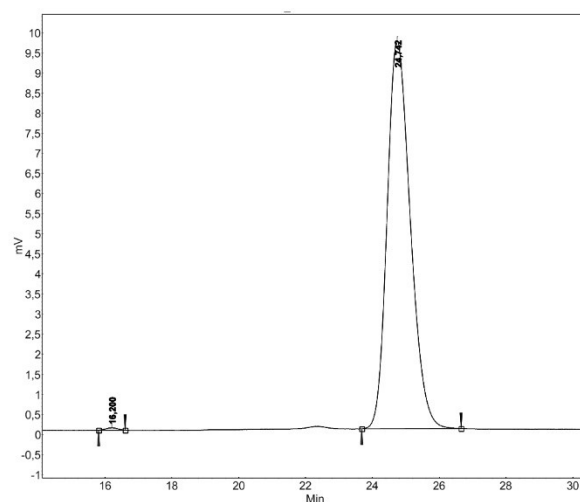
Prepared according to GP 13 using monoadduct **314** (69 mg, 0.22 mmol), CuI (52 mg, 0.28 mmol) and 4-MeO-C₆H₄MgBr (0.92 M in THF, 0.60 mL, 0.55 mmol), reaction time 5 h. The crude enamide **384** was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN]. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc 5:1) to yield 70 mg (0.17 mmol, 75% over 2 steps) of the title compound as a

colorless, viscous foam. dr before chromatography: one single diastereomer formed. — $R_f = 0.29$ (pentane/EtOAc 5:1). — $[\alpha]_D^{20} = +36.1$ ($c = 0.94$ in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3356, 3285, 2942, 2839, 1515, 1255, 1158, 1086, 1028, 813, 658, 548 \text{ cm}^{-1}$. — **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H, Ts-H), 7.31 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, Ts-H), 7.26 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H, 2'-H), $6.91\text{--}6.87$ (m, 2H, 3'-H), 3.94 (br d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, NH), 3.83 (s, 3H, OMe), $3.63\text{--}3.57$ (m, 1H, 1-H), $2.61\text{--}2.47$ (m, 1H, 5-H), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), $2.16\text{--}2.10$ (m, 1H, 2-H), $1.93\text{--}1.87$ (m, 1H, 2-H), $1.76\text{--}1.70$ (m, 1H, 6-H), $1.69\text{--}1.64$ (m, 1H, 6-H), 1.27 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H, 3-Me), 1.08 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, 5-Me) ppm. — **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.4$ (s, C-4'), 143.5 (s, C-Ts), 138.1 (s, C-Ts), 134.3 (dd, $J = 6.1 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, C-1'), 129.7 (s, $2 \times \text{C-Ts}$), 128.3 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, $2 \times \text{C-2'}$), 127.0 (s, $2 \times \text{C-Ts}$), 125.6 (dd, $J = 255.3 \text{ Hz}$, $J = 245.7 \text{ Hz}$, C-4), 114.5 (s, $2 \times \text{C-3'}$), 55.4 (s, OMe), 48.4 (s, C-1), 45.7 (dd, $J = 22.8 \text{ Hz}$, $J = 21.4 \text{ Hz}$, C-3), 40.8 (d, $J = 4.7 \text{ Hz}$, C-2), 38.0 (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, C-6), 31.5 (dd, $J = 24.8 \text{ Hz}$, $J = 21.1 \text{ Hz}$, C-5), 25.5 (dd, $J = 6.5 \text{ Hz}$, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 3-Me), 21.7 (s, Ts-Me), 12.6 (dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 5-Me) ppm. — **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -109.8$ (br d, $J = 253 \text{ Hz}$), -117.6 (d, $J = 252 \text{ Hz}$) ppm. — **HRMS** calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 446.1577, found 446.1577. — The enantiomeric excess was measured by HPLC, (Daicel Chiralpak IC column, isocratic elution: *n*-hexane/*i*PrOH 80:20, flow rate 1.0 mL/min). **Retention times**: 16.2 min (minor enantiomer), 24.7 min (major enantiomer), 99% ee.



Peak results :

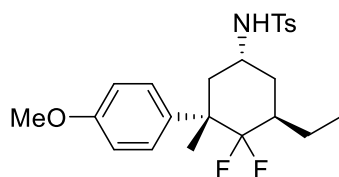
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	17.325	46.41	4.4	2.1	46.409
2	UNKNOWN	26.175	53.59	3.2	2.4	53.591
Total			100.00	7.6	4.5	100.000



Peak results :

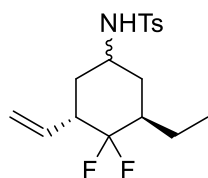
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mV]	Area [mV.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	16.200	0.31	0.1	0.0	0.311
2	UNKNOWN	24.742	99.69	9.6	7.7	99.689
Total			100.00	9.7	7.8	100.000

***N*-((1*R*,3*S*,5*R*)-5-Ethyl-4,4-difluoro-3-(4-methoxyphenyl)-3-methylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (387)**



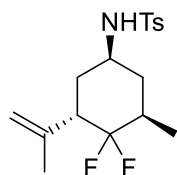
Prepared according to GP 13 using monoadduct **296** (98 mg, 0.30 mmol), CuI (71 mg, 0.38 mmol) and 4-MeO-C₆H₄MgBr (0.92 M in THF, 0.82 mL, 0.75 mmol), reaction time 5 h. The crude enamide **386** was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[*rac*-Ts-DPEN]. The crude product was purified by column chromatography (pentane/EtOAc 5:1) to yield 90 mg (0.21 mmol, 69% over 2 steps) of the title compound as a colorless, viscous foam. dr before chromatography 5:0:95, after chromatography 0:0:100. — *R*_f = 0.25 (pentane/EtOAc 5:1). — [α]_D²⁰ = +28.2 (*c* = 2.0 in CHCl₃). — IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3272, 2966, 2838, 1515, 1255, 1157, 1083, 1029, 814, 659, 548 cm⁻¹. — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 7.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2'-H), 6.92-6.88 (m, 2H, 3'-H), 3.97 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.68-3.62 (m, 1H, 1-H), 2.44 (s, 3H, Ts-Me), 2.29-2.17 (m, 1H, 5-H), 2.17-2.10 (m, 1H, 2-H), 1.97-1.86 (m, 2H, CH₂CH₃, 2-H), 1.84-1.77 (m, 1H, 6-H), 1.60-1.52 (m, 1H, 6-H), 1.34-1.23 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.27 (s, 3H, 3-Me), 0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.5 (s, C-4'), 143.5 (s, C-Ts), 138.3 (s, C-Ts), 134.4 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, C-1'), 129.8 (s, 2×C-Ts), 128.3 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2×C-2'), 127.0 (s, 2×C-Ts), 125.8 (dd, *J* = 254.8 Hz, *J* = 246.4 Hz, C-4), 114.4 (s, 2×C-3'), 55.4 (s, OMe), 48.2 (s, C-1), 45.7 (t, *J* = 22.2 Hz, C-3), 40.7 (mc, C-2), 38.6 (dd, *J* = 24.1 Hz, *J* = 20.7 Hz, C-5), 34.7 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, C-6), 25.3 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, 3-Me), 21.7 (s, Ts-Me), 20.1 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 2.8 Hz, CH₂CH₃), 12.0 (s, CH₂CH₃) ppm. — ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -108.5 (br d, *J* = 252 Hz), -114.8 (d, *J* = 252 Hz) ppm. — HRMS calcd. for C₂₃H₂₉F₂NO₃SNa [M+Na]⁺: 460.1728, found 460.1730.

***N*-((3*S*,5*R*)-5-Ethyl-4,4-difluoro-3-vinylcyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (389)**



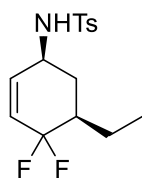
1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and Et₂Zn (1.16 M in toluene, 0.45 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. The crude product mixture was tautomerized according to GP 10 with activated charcoal (0.5 g) in chloroform (5.0 mL). 4/5 of the crude product mass were employed for the following reaction: Cuprate addition was performed according to GP 13 using a Normant cuprate generated from CuI (80.0 mg, 420 μ mol) and vinylMgBr (1.0 M in THF, 0.60 mL, 0.60 mmol) in THF (1 mL). The dark brown suspension

was stirred for 10 min at 0 °C. Reaction time upon addition of the crude monoadduct **283** in THF (1 mL) 90 min. The crude enamide **388** was reduced as follows: To a solution of the crude enamide **388** in EtOH (10 mL) was added NaBH₄ (37.8 mg, 1.00 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 92 h at rt. Aqueous HCl (1 M) was added until the solution reached pH 1. The aqueous phase was diluted with H₂O (10 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3×15 mL), the combined organic phases were washed with brine, washed with H₂O, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by sequential column chromatography (CH₂Cl₂, then pentane/Et₂O 2:1) to yield 44 mg (0.13 mmol, 32% over 4 steps) of the title compound as a pale yellow solid. dr before chromatography 61:2:37, after chromatography 68:3:29. — *R_f* = 0.65 (CH₂Cl₂), 0.35 (pentane/Et₂O 2:1). — **Mp**: 94-95 °C. — [α]_D²⁰ = -17.5 (c = 1.0 in CHCl₃). — **IR (neat)**: $\tilde{\nu}$ = 3283, 2923, 2840, 1477, 1358, 1105, 1086, 1165, 987, 825, 804, 741, 634, 511, 507 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, signals that belong to the minor isomer only are marked with an asterisk): δ = 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ts-H), 5.81 (ddd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, 1'-H), 5.73* (ddd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 11.1 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, 1'-H), 5.22-5.16 (m, 1H, 2'-H), 5.13-5.03 (m, 1H, 2'-H), 4.74* (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 4.72 (br, d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.51-3.41 (m, 1H, 1-H), 3.42-3.35* (m, 1H, 1-H), 2.80-2.71 (m, 1H, 3-H), 2.63-2.50* (m, 1H, 3-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 1.95-1.86 (m, 3H, 2-H, 5-H, 6-H), 1.79-1.42 (br m, 5H, 2-H, 5-H, 6-H, CH₂CH₃), 1.26-1.16 (m, 2H, 6-H, CH₂CH₃), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.79* (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.7 (s, C-Ts), 138.1 (s, C-Ts), 133.1 (d, *J* = 3.0 Hz, C-1'), 133.0* (d, *J* = 3.1 Hz, C-1'), 129.9 (s, 2×C-Ts), 127.1 (s, 2×C-Ts), 123.7 (t, *J* = 247.5 Hz, C-4), 118.7* (s, C-2'), 118.6 (s, C-2'), 47.2 (s, C-1), 46.9* (s, C-1), 44.9 (dd, *J* = 25.9 Hz, *J* = 21.9 Hz, C-3), 43.0* (t, *J* = 22.2 Hz, C-5), 42.8* (t, *J* = 23.0 Hz, C-3), 40.5 (t, *J* = 22.7 Hz, C-5), 36.0* (t, *J* = 3.8 Hz, C-2), 35.4 (d, *J* = 7.4 Hz, C-6), 33.8 (d, *J* = 7.0 Hz, C-2), 32.3* (t, *J* = 3.8 Hz, C-6), 21.6 (s, Ts-Me), 20.2* (t, *J* = 5.1 Hz, CH₂CH₃), 19.8 (t, *J* = 3.2 Hz, CH₂CH₃), 11.8* (s, CH₂CH₃), 11.5 (s, CH₂CH₃) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -108.2* (s, 2F), -109.5 (d, *J* = 240 Hz, 1F), -111.3 (d, *J* = 240 Hz, 1F) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₇H₂₃F₂NO₂SNa [M+Na]⁺: 366.1310, found 366.1313.

***N*-((1*S*,3*S*,5*R*)-4,4-Difluoro-5-methyl-3-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (391)**

Prepared according to GP 13 using monoadduct **312** (120 mg, 400 μ mol) and *iso*-propenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 2.0 mL, 1.0 mmol), reaction time 2 h. Both cuprate formation and 1,4-addition were performed at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

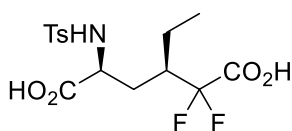
The crude enamide **390** was hydrogenated according to GP 14 using $\text{RuCl}(\textit{p}$ -cymene)[*rac*-Ts-DPEN]. The crude product was purified by column chromatography (pentane/ Et_2O 2:1) to yield 45 mg (0.13 mmol, 33% over 2 steps, overall purity of the major diastereomer approx. 89%) of the title compound as a colorless solid. dr before chromatography 94:2:4, after chromatography 93:3:4. — R_f = 0.20 (pentane/ Et_2O 2:1). — **Mp**: $80\text{--}87\text{ }^{\circ}\text{C}$. — $[\alpha]_D^{20}$ = $+13.2$ (c = 2.1 in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3233, 2962, 1261, 1091, 1020, 799 cm^{-1} . — **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 4.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H, 2'-H), 4.81 (s, 1H, 2'-H), 4.77-4.71 (br m, 1H, NH), 3.50-3.41 (m, 1H, 1-H), 2.73-2.65 (m, 1H, 3-H), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 2.20-2.08 (m, 1H, 5-H), 2.01-1.94 (m, 1H, 2-H), 1.85-1.78 (m, 1H, 6-H), 1.70-1.63 (m, 1H, 2-H), 1.68 (s, 3H, 1'-Me), 1.37 (dt, J = 13.2 Hz, J = 10.9 Hz, 1H, 6-H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 5-Me) ppm. — **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ = 143.7 (s, C-Ts), 140.9 (m_c , C-1'), 137.8 (s, C-Ts), 129.9 (s, 2 \times C-Ts), 127.1 (s, 2 \times C-Ts), 124.1 (t, J = 247.8 Hz, C-4), 115.1 (s, C-2'), 47.7 (s, C-1), 46.4 (t, J = 23.2 Hz, C-3), 37.7 (t, J = 3.7 Hz, C-6), 34.4 (t, J = 23.4 Hz, C-5), 34.0 (t, J = 3.8 Hz, C-2), 24.0 (t, J = 2.2 Hz, 1'-Me), 21.7 (s, Ts-Me), 13.1 (t, J = 4.2 Hz, 5-Me) ppm. — **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): δ = -106.1 (d, J = 245 Hz), -107.1 (d, J = 245 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 366.1310, found 366.1317.

((1*S*,5*R*)-5-Ethyl-4,4-difluorocyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (396)

1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μ mol) and Et_2Zn (1.5 M in toluene, 0.37 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. To a solution of the crude monoadduct **282** in EtOH (12 mL) was added NaBH_4 (47.3 mg, 1.25 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 16 h at rt. Aqueous HCl (1 M) was added until the solution reached pH 1. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 15 mL), the combined organic phases were washed with H_2O (15 mL), washed with brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (pentane/ Et_2O 2:1) yielded 119 mg (377 μ mol, 75% over 2 steps) of the title compound as a colorless solid.

dr (*trans/cis*) before chromatography: n.d., after chromatography: 3:97. — R_f = 0.35 (pentane/Et₂O 2:1). — **Mp**: 93 °C. — $[\alpha]_D^{20}$ = -4.1 (c = 1.0 in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3266, 2965, 2940, 1327, 1156, 1087, 959, 812, 669, 537 cm⁻¹. — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 5.80-5.71 (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.64 (br d, J = 9.3 Hz, 1H, NH), 4.01-3.91 (m, 1H, 1-H), 2.44 (s, 3H, Ts-Me), 2.05-1.97 (m, 1H, 6-H), 1.84-1.68 (m, 2H, CH₂CH₃, 5-H), 1.36-1.19 (m, 2H, CH₂CH₃, 6-H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. — **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.0 (s, C-Ts), 138.0 (s, C-Ts), 136.8 (t, J = 10.7 Hz, C-2), 130.1 (s, 2×C-Ts), 127.2 (s, 2×C-Ts), 126.6 (t, J = 30.4 Hz, C-3), 119.1 (t, J = 236.4 Hz, C-4), 50.7 (m_c, C-1), 43.1 (t, J = 23.0 Hz, C-5), 33.4 (d, J = 4.7 Hz, C-6), 21.7 (s, Ts-Me), 20.2 (dd, J = 3.3 Hz, J = 2.0 Hz, CH₂CH₃), 11.6 (s, CH₂CH₃) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -99.9 (d, J = 274 Hz), -100.9 (d, J = 274 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₅H₁₉F₂NO₂SNa [M+Na]⁺: 338.0997, found 338.0999.

(3*R*,5*S*)-3-Ethyl-2,2-difluoro-5-((4-methylphenyl)sulfonamido)hexanedioic acid (399**)**



Via Lemieux-von Rudloff oxidation: To a solution of sulfonamide *cis*-**396** (95 mg, 300 μ mol) and RuCl₃ (12.4 mg, 60 μ mol) in MeCN (5.4 mL), EtOAc (3.6 mL) and H₂O (3.6 mL) was added NaIO₄

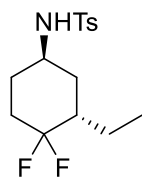
(257 mg, 1.20 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 min. Subsequently, activated charcoal (30 mg) was added, the suspension was filtered over celite and washed with EtOAc. The aqueous phase of the filtrate was separated. The organic phase of the filtrate was extracted with NaHCO₃ (half-saturated in H₂O, 3×12 mL). To the combined aqueous extracts was added HCl (6 M in H₂O) until the solution reached pH 3. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×25 mL), the combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered over celite and concentrated under reduced pressure. 13 mg of impure **399** (34 μ mol, 11%, purity approx. 70%) were obtained as a pale yellow oil.

Via ozonolysis: Sulfonamide *cis*-**396** (95 mg, 300 μ mol) was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (5 mL) and MeOH (0.9 mL). A stream of ozone in oxygen was bubbled into the stirred solution at -78 °C until a blue color persisted. Excess ozone was displaced with oxygen at -78 °C until disappearance of the blue color. The solution was stirred at -78 °C → rt. TLC (pentane/CH₂Cl₂ 2:1) showed incomplete conversion. Ozone was bubbled again into the solution at -78 °C a blue color persisted. The gas stream was turned off and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. Excess ozone was displaced with oxygen at -78 °C until disappearance of the blue color. The solution was stirred at -78 °C → rt. The solvent was removed under concentrated

pressure. Subsequently, H₂O₂ (30% in H₂O, 0.11 mL) and HCO₂H (0.22 mL) were added and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 16 h. Volatiles were removed under concentrated pressure to yield 133 mg of the crude product. ¹H NMR spectroscopic analysis revealed complete conversion and decomposition of the starting material. Formation of the desired product was not detected.

— ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.64 (brs, 2H, COOH), 8.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NH), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 3.71 (dt, *J* = 15.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 2.36 (s, 3H, Ts-Me), 2.13-2.01 (m, 1H, 3-H), 1.95-1.88 (m, 1H, 4-H), 1.46-1.37 (m, 2H, 4-H, CH₂CH₃), 1.26-1.19 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. — ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, most C,F-couplings not resolved): δ = 172.3 (s, C-1), 164.9 (m, C-6), 142.6 (s, C-Ts), 138.2 (s, C-Ts), 129.4 (s, 2×C-Ts), 126.5 (s, 2×C-Ts), 118.0 (t, *J* ≈ 250 Hz, C-2), 54.7 (s, C-5), 39.8 (t, *J* = 21.0 Hz, C-3), 29.9 (m, C-4), 21.0 (s, Ts-Me), 20.9 (m, CH₂CH₃), 10.7 (s, CH₂CH₃) ppm. — ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -107.0 (d, *J* = 251 Hz), -112.4 (d, *J* = 251 Hz) ppm. — HRMS calcd. for C₁₅H₁₈F₂NO₂S [M-H]⁻: 378.0828, found 378.0820.

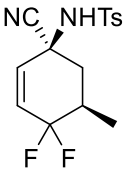
N-((1*R*,3*S*)-3-Ethyl-4,4-difluorocyclohexyl)-4-methylbenzenesulfonamide (*ent*-400)



According to table 34, entry 3: 1,4-Addition was performed according to GP 9 using imine **5** (142 mg, 500 μmol), ligand (*R,S,S*)-**L1** and Et₂Zn (1.16 M in toluene, 0.45 mL, 0.53 mmol), reaction time 10 min. The crude monoadduct *ent*-**282** was hydrogenated according to GP 14 using RuCl(*p*-cymene)[(*S,S*)-Ts-DPEN] in MeCN (5 mL). To a solution of the crude product in MeOH (20 mL) was added palladium (10 wt% on activated charcoal, 30 mg). The flask was sealed with a balloon containing H₂ (1 atm). The reaction mixture was stirred at rt for 16 h and subsequently filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude diastereomeric mixture (dr *trans/cis* 9:1) was purified by MPLC (pentane/EtOAc 20:1) to yield 106 mg (334 μmol, 67% over 3 steps, purity 93%) of diastereomerically pure *ent*-**400**, containing minor amounts of aromatic byproducts, as a colorless solid. — *R*_f = 0.36 (pentane/EtOAc 5:1). — *Mp*: 128-131 °C. — [α]_D²⁰ = +75.1 (c = 0.1 in CHCl₃). — IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3263, 2967, 2942, 2880, 1324, 1151, 1092, 1005, 813, 677, 548 cm⁻¹. — ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 4.58 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H, NH), 3.50-3.41 (m, 1H, 1-H), 2.44 (s, 3H, Ts-Me), 1.96-1.64 (m, 7H, CH₂CH₃, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H), 1.49-1.40 (m, 1H, 2-H), 1.19-1.09 (m, 1H, CH₂CH₃), 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. — ¹³C

NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 143.9 (s, C-Ts), 137.5 (s, C-Ts), 130.1 (s, 2×C-Ts), 127.2 (s, 2×C-Ts), 123.6 (t, J = 244.2 Hz, C-4), 47.7 (s, C-1), 40.5 (t, J = 22.4 Hz, C-3), 32.9 (dd, J = 5.0 Hz, J = 1.6 Hz, C-2), 29.2 (t, J = 25.2 Hz, C-5), 28.4 (m_c, C-6), 21.7 (s, Ts-Me), 19.9 (t, J = 3.6 Hz, CH₂CH₃), 11.6 (s, CH₂CH₃) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = −97.7 (d, J = 238 Hz), −113.3 (br d, J = 238 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₅H₂₁F₂NO₂SNa [M+Na]⁺: 340.1153, found 340.1152.

***N*-((1*S*,5*R*)-1-Cyano-4,4-difluoro-5-methylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*cis*-403)**

 *With TMSCN, according to table 35, entry 1:* To a solution of isolated monoadduct **312** (75 mg, 0.25 mmol) and TMSCN (95 μ L, 0.76 mmol) in CH₂Cl₂ (3.6 mL) was added BF₃·Et₂O (1.0 M in CH₂Cl₂, 63 μ L, 63 μ mol). The reaction mixture was stirred at rt for 24 h. Subsequently, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) was added and extracted with CH₂Cl₂ (3×5 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield crude **403**. ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed <70% conversion. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to yield 42 mg (0.13 mmol, 51%) of *cis*-**403** as a colorless solid. dr (*trans/cis*) before chromatography: 6:94, after chromatography: single diastereomer.

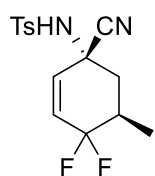
With Et₂AlCN, according to table 39, entry 2: To a solution of isolated monoadduct **312** (150 mg, 500 μ mol) in toluene (1.0 mL) was added dropwise Et₂AlCN (1.0 M in toluene, 1.0 mL, 1.0 mmol) at 0 °C over a period of 4 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 h and subsequently quenched by pouring it onto a suspension of MTBE (20 mL), NaHCO₃ (0.5 g) and H₂O (0.5 mL). The suspension was stirred at rt for 10 min, dried over Na₂SO₄ and filtered over celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) yielded 75 mg (0.23 mmol, 46%) of *cis*-**403** as a colorless oil. dr (*trans/cis*) before chromatography: 36:64, after chromatography: single diastereomer.

With TEACN, according to table 40, entry 3: To a solution of isolated monoadduct **312** (67 mg, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (2.3 mL) was added at 0 °C BF₃·Et₂O (29 μ L, 0.23 mmol) and subsequently TEACN (39 mg, 0.25 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 16 h and subsequently quenched by pouring it onto a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic phases were

dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield crude **403**. ¹H NMR spectroscopic analysis of the crude product revealed 60% conversion. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to yield 35 mg (0.11 mmol, 48%) of *cis*-**403** as a colorless oil. dr (*trans/cis*) before chromatography: 3:97, after chromatography: single diastereomer.

— *R*_f = 0.17 (CH₂Cl₂). — *Mp*: 109 °C. — [*α*]_D²⁰ = +70.6 (*c* = 0.4 in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu}$ = 3283, 2910, 1345, 1045, 985, 843, 812, 672, 577, 542 cm⁻¹. — **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 6.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 2-H), 6.01 (ddd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, 3-H), 5.90 (br s, 1H, NH), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), 2.44-2.28 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.92 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H, 6-H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-Me) ppm. — **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.0 (s, C-Ts), 137.1 (s, C-Ts), 131.8 (t, *J* = 10.4 Hz, C-2), 130.1 (s, 2×C-Ts), 128.7 (dd, *J* = 33.1 Hz, *J* = 29.5 Hz, C-3), 127.6 (s, 2×C-Ts), 117.2 (t, *J* = 237.4 Hz, C-4), 116.2 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, CN), 52.4 (t, *J* = 1.9 Hz, C-1), 39.9 (d, *J* = 5.8 Hz, C-6), 34.4 (d, *J* = 24.1 Hz, C-5), 21.8 (s, Ts-Me), 11.7 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 2.1 Hz, 5-Me) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -103.7 (d, *J* = 274 Hz), -104.9 (d, *J* = 274 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₅H₁₆F₂N₂O₂S [M+Na]⁺: 349.0793, found 349.0794.

***N*-((1*R*,5*R*)-1-Cyano-4,4-difluoro-5-methylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**403**)**

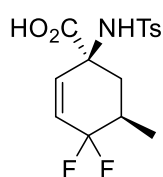


With TMSCN, according to table 37, entry 1: Isolated monoadduct **312** (75 mg, 0.25 mmol) and CsF (76 mg, 0.50 mmol) were stored under reduced pressure for 5 min. CH₂Cl₂ (2.5 mL) and subsequently TMSCN (63 μ L, 0.50 mmol) were added at rt under stirring. The suspension thus obtained was stirred at rt for 29 h and subsequently quenched by pouring it onto a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic phases were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield crude **403**. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to yield 24 mg (74 μ mol, 29%) of *trans*-**403** as a colorless solid. dr (*trans/cis*) before chromatography: 76:24, after chromatography: 99:1.

— *R*_f = 0.09 (CH₂Cl₂). — **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ts-H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 6.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 2-H), 6.02 (ddd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, 3-H), 5.66 (br s, 1H, NH), 2.46-2.41 (m, 1H, 6-H), 2.45 (s, 3H, Ts-Me), 2.30-2.17 (m, 1H, 5-H), 2.06 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H, 6-H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 5-Me) ppm. — **¹³C**

NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 145.1 (s, C-Ts), 136.9 (s, C-Ts), 130.1 (s, 2×C-Ts), 129.8 (dd, J = 33.9 Hz, J = 29.2 Hz, C-3), 129.8 (t, J = 10.3 Hz, C-2), 127.7 (s, 2×C-Ts), 117.7 (s, CN), 117.2 (t, J = 237.6 Hz, C-4), 50.3 (s, C-1), 38.3 (d, J = 7.0 Hz, C-6), 31.7 (d, J = 23.8 Hz, C-5), 21.8 (s, Ts-Me), 11.3 (dd, J = 5.9 Hz, 5-Me) ppm. — **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = −105.0 (d, J = 280 Hz), −106.3 (d, J = 281 Hz) ppm. — **HRMS** calcd. for C₁₅H₁₆F₂N₂O₂SNa [M+Na]⁺: 349.0793, found 349.0795.

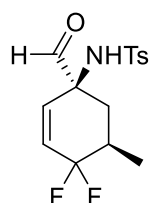
Attempted Synthesis of (1*S*,5*R*)-4,4-Difluoro-5-methyl-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)-cyclohex-2-ene-1-carboxylic acid (413)



Thermal reaction: The reaction was carried out in analogy to literature conditions.^[238] A suspension of nitrile *cis*-**403** (36 mg, 0.11 mmol) in HCl (37% in H₂O, 275 μ L) was stirred in a Schlenk-tube equipped with a cold finger at 80 °C for 4 h. After cooling to rt, H₂O (1 mL) was added. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3×3 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The starting material *cis*-**403** was reisolated in quantitative yield.

Reaction under microwave irradiation: A 10 mL microwave vessel was charged with nitrile *cis*-**403** (75 mg, 0.23 mmol) and HCl (37% solution in H₂O, 1.0 mL). The vessel was sealed and the mixture was stirred under microwave irradiation (140 °C, 10 min, 300 W max.). After cooling to rt, H₂O (5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 20 mg of the crude product. ¹H NMR spectroscopic analysis revealed TsNH₂ as the main component. Formation of the desired product was not detected.

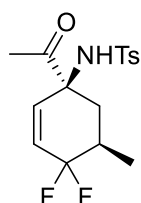
Attempted Synthesis of *N*-((1*S*,5*R*)-4,4-Difluoro-1-formyl-5-methylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (414)



To a solution of nitrile *cis*-**403** (42 mg, 0.13 mmol) in THF (0.3 mL) was added dropwise DIBAL (1.0 M in *n*-hexane, 0.33 mL, 0.33 mmol) at −78 °C. The reaction mixture was stirred at −78 °C for 3 h and subsequently quenched by adding EtOAc (2 mL). The solution was allowed to warm to rt and a saturated aqueous solution of Rochelle's salt (5 mL) was added. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×5 mL), the combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. The

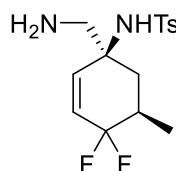
filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 47 mg of the crude product as a colorless foam. ^1H NMR spectroscopic analysis revealed decomposition of the starting material. One single aldehyde signal of a minor component (<10% vs. normalized Ts-Me signals) was detected.

Attempted Synthesis of *N*-((1*S*,5*R*)-1-Acetyl-4,4-difluoro-5-methylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (415)



To a solution of nitrile *cis*-**403** (42 mg, 0.13 mmol) in THF (0.5 mL) MeLi (1.6 M in Et₂O, 0.16 mL, 0.26 mmol) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h and was subsequently quenched by addition of an aqueous solution of NH₄Cl (2 M, 2 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3×5 mL), the combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 50 mg of the crude product as a brown oil. ^1H NMR spectroscopic analysis revealed decomposition of the starting material.

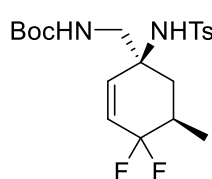
N-((1*S*,5*R*)-1-(Aminomethyl)-4,4-difluoro-5-methylcyclohex-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (416)



To a suspension of LiAlH₄ (15 mg, 0.40 mmol) in Et₂O (0.8 mL) a solution of nitrile *cis*-**403** (65 mg, 0.20 mmol) in Et₂O (0.5 mL) was added at 0 °C over a period of 2 min. The flask was rewashed with Et₂O (2×2mL) and the solution was added to the reaction mixture. The reaction mixture was brought to rt and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 mL), filtered over celite and washed with Et₂O. To the filtrate was added MgSO₄ until complete immobilization of water. The suspension was filtered again over celite and concentrated under reduced pressure to yield 51 mg (0.15 mmol, 77%) of the title compound as an off-white solid. The crude product was obtained spectroscopically pure and used without further purification. — **Mp**: 99 °C. — $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.0$ (c = 0.6 in CHCl₃). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3386, 3321, 2947, 1585, 1319, 1157, 1078, 946, 814, 661, 543 \text{ cm}^{-1}$. — ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.74$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ts-H), 5.83 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 2-H), 5.71 (ddd, $J = 10.5$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, 3-H), 2.76 (s, 2H, CH₂NH₃⁺), 2.42 (s, 3H, Ts-Me), 2.06 - 1.98 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.64 - 1.59 (m, 1H, 6-H), 1.49 (br s, 3H, NH₃⁺), 1.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, 5-Me) ppm. — ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 143.5$ (s, C-Ts), 139.7 (s, C-Ts), 138.1 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 9.8$ Hz, C-2), 129.7 (s, 2×C-Ts), 127.4 (s, 2×C-Ts), 125.9

(dd, $J = 33.1$ Hz, $J = 27.7$ Hz, C-3), 118.7 (dd, $J = 238.3$ Hz, $J = 234.5$ Hz, C-4), 58.8 (s, C-1), 47.8 (m, CH_2NH_3^+), 35.5 (d, $J = 7.0$ Hz, C-6), 34.5 (t, $J = 23.6$ Hz, C-5), 21.7 (s, Ts-Me), 12.5 (d, $J = 5.8$ Hz, 5-Me) ppm. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -102.2$ (d, $J = 272$ Hz), -103.4 (d, $J = 272$ Hz) ppm. — HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{SH}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.1286, found 331.1287.

***tert*-Butyl(((1*S*,5*R*)-4,4-difluoro-5-methyl-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)cyclohex-2-en-1-yl)methyl)carbamate (417)**



To a solution of amine **416** (60 mg, 0.18 mmol) in THF (0.9 mL) was added Boc_2O (59 mg, 0.27 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 16 h. Subsequently, a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL) was added and extracted with EtOAc (3×10 mL), dried over Na_2SO_4 and filtered.

The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 20:1) to yield 75 mg (0.17 mmol, 97%) of the title compound as a colorless solid. — $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 20:1). — **Mp**: 154-156 °C. — $[\alpha]_D^{20} = +9.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — **IR** (neat): $\tilde{\nu} = 3423, 3386, 2980, 1717, 1503, 1325, 1148, 1080, 951, 815, 658, 558$ cm^{-1} . — ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ts-H), 5.77-5.69 (m, 2H, 2-H, 3-H), 5.54 (br s, 1H, NHTs), 4.99 (br t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NHBoc), 3.37 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H, CH_2NH), 3.24 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH_2NH), 2.43 (s, 3H, Ts-Me), 2.26-2.13 (m, 1H, 5-H), 1.87 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H, 6-H), 1.74-1.67 (m, 1H, 6-H), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5-Me) ppm. — ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.2$ (s, CO), 143.8 (s, C-Ts), 139.6 (s, C-Ts), 136.5 (t, $J = 10.5$ Hz, C-2), 129.9 (s, $2 \times \text{C-Ts}$), 127.2 (s, $2 \times \text{C-Ts}$), 126.6 (dd, $J = 33.3$ Hz, $J = 27.6$ Hz, C-3), 118.6 (t, $J = 236.6$ Hz, C-4), 80.6 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.5 (s, C-1), 46.0 (s, CH_2NH), 36.6 (d, $J = 7.0$ Hz, C-6), 34.4 (t, $J = 23.6$ Hz, C-5), 28.4 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.7 (s, Ts-Me), 12.3 (d, $J = 5.3$ Hz, 5-Me) ppm. — ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -102.7$ (d, $J = 274$ Hz), -103.9 (d, $J = 272$ Hz) ppm. — HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 453.1641, found 453.1632.

G. Literaturverzeichnis

- [1] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, **2012**, S. 323.
- [2] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules That Changed The World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 264.
- [3] P. Höglund, T. Eriksson, S. Björkman, *J. Pharmacokin. Biopharm.* **1998**, 26, 363-383.
- [4] H. Ockenfels, F. Köhler, *Experientia* **1970**, 26, 1236-1237.
- [5] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, Å. Fyge, P. Höglund, *Chirality* **1995**, 7, 44-52.
- [6] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2108-2123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022.
- [7] I. Agranat, S. R. Wainshtein, E. Z. Zusman, *Nature Rev. Drug Discov.* **2012**, 11, 972-973.
- [8] a) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3655-3669; b) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239-5244.
- [9] W. Theilacker, H.-G. Winkler, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 690-691.
- [10] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1445-1446.
- [11] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096-2107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998-2007.
- [12] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946-5952.
- [13] a) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106-112; b) P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 728-754.
- [14] W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 222-225.
- [15] a) S. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4897-4905; b) S. Akutagawa, *Top. Catal.* **1997**, 4, 271-274.
- [16] K. Tani, T. Yamagata, Y. Tatsuno, Y. Yamagata, K.-I. Tomita, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, S. Otsuka, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 232-234; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 217-219.
- [17] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932-7934.
- [18] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345-350.

- [19] A. Behr, P. Neubert, *Applied Homogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, S. 441-442.
- [20] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.
- [21] H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3-16.
- [22] R. Dorta, D. Broggini, R. Stoop, H. Rüegger, F. Spindler, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267-278.
- [23] G. T. Whiteker, C. J. Cobley, *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *42*, 35-46.
- [24] P. J. Thomas, A. T. Axtell, J. Klosin, W. Peng, C. L. Rand, T. P. Clark, C. R. Landis, K. A. Abboud, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2665-2668.
- [25] a) T. Thaler, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 655-658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 645-648; b) M. M. Heravi, M. Dehghani, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 513-588; c) M. Hayashi, R. Matsubara, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1793-1805.
- [26] M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308-2316.
- [27] a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223-234; b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543-552; c) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 553-566.
- [28] T. Ebata, H. Matsushita, H. Kawakami, K. Koseki, EP0460413 A1, Japan Tobacco Inc., **1991**.
- [29] a) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806; b) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194-213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186-204.
- [30] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427-2430.
- [31] a) T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039-1075; b) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823.
- [32] B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. De Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733-2736; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620-2623.
- [33] a) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353; b) J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2538-2582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486-2528.
- [34] O. Knopff, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3835-3837.
- [35] S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824-2852.

- [36] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Pena, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5834-5838.
- [37] R. M. Maksymowicz, P. M. C. Roth, S. P. Fletcher, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 649-654.
- [38] C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295-7306.
- [39] K.-s. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182-7184.
- [40] C. Jahier-Diallo, M. S. T. Morin, P. Queval, M. Rouen, I. Artur, P. Querard, L. Toupet, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 993-997.
- [41] M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9647-9662.
- [42] D. Müller, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3040-3043.
- [43] T. L. May, J. A. Dabrowski, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 736-739.
- [44] D. Willcox, S. Woodward, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1655-1657.
- [45] T. Robert, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7832-7835; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718-7721.
- [46] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.
- [47] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052-5058.
- [48] K. Yoshida, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1901-1905.
- [49] a) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844; b) M. Jean, B. Casanova, S. Gnoatto, P. van de Weghe, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9168-9175.
- [50] S. Brock, D. R. J. Hose, J. D. Moseley, A. J. Parker, I. Patel, A. J. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 496-502.
- [51] S. Darses, G. Michaud, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883.
- [52] M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557.
- [53] S. Oi, A. Taira, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 97-99.
- [54] Y. Nakao, J. Chen, H. Imanaka, T. Hiyama, Y. Ichikawa, W.-L. Duan, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9137-9143.
- [55] T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508-11509.
- [56] a) C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4558-4579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4482-4502; b) X. Feng, H. Du, *Asian J. Org. Chem.*

- 2012**, *1*, 204-213; c) C.-G. Feng, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Synlett* **2011**, 1345-1356; d) R. Shintani, T. Hayashi, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 31-38.
- [57] H. Todoroki, M. Iwatsu, D. Urabe, M. Inoue, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8835-8849.
- [58] G. Lalic, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4921-4923.
- [59] G. Lalic, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4894-4896.
- [60] E. M. Simmons, B. Mudryk, A. G. Lee, Y. Qiu, T. M. Razler, Y. Hsiao, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1659-1667.
- [61] a) D. Müller, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12037; b) P. Tian, H.-Q. Dong, G.-Q. Lin, *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 95-119.
- [62] J. Westmeier, C. Pfaff, J. Siewert, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2651-2658.
- [63] H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 362-375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354-366.
- [64] M. Welker, S. Woodward, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9954-9963.
- [65] P. Brownbridge, *Synthesis* **1983**, 1-28.
- [66] J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402-409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333-340.
- [67] D. B. Carr, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521-3531.
- [68] a) J. Schwartz, M. J. Loots, H. Kosugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333-1340; b) M. J. Loots, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8045-8046.
- [69] A. El-Batta, T. R. Hage, S. Plotkin, M. Bergdahl, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 107-110.
- [70] A. Kakuuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1293-1299.
- [71] A. Kakuuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 923-926.
- [72] S. Oi, T. Sato, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5051-5055.
- [73] K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3942-3947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3874-3879.
- [74] J. Siewert, *Dissertation*, Georg-August-Universität zu Göttingen, **2007**.
- [75] a) P. Wipf, H. Takahashi, *Chem. Commun.* **1996**, 2675-2676; b) P. Wipf, W. Xu, J. H. Smitrovich, R. Lehmann, L. M. Venanzi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1935-1954.
- [76] I. Némethová, Z. Sorádová, R. Šebesta, *Synthesis* **2017**, *49*, 2461-2469.
- [77] D. A. Evans, L. R. McGee, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3975-3978.
- [78] J. Westmeier, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, **2015**.

- [79] T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102-12103.
- [80] J. Westmeier, S. Kress, C. Pfaff, P. von Zezschwitz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10718-10723.
- [81] a) N. Kaiser, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2012**; b) S. Kreß, *Diplomarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2009**; c) J. Westmeier, *Diplomarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2010**.
- [82] C. Pfaff, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [83] M. M. L. Crilley, D. S. Larsen, R. J. Stoodley, F. Tomé, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3305-3308.
- [84] M. Westling, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 590-592.
- [85] a) H. Sogo, N. Iwasawa, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10211-10214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10057-10060; b) T. Yokomatsu, S. Katayama, S. Shibuya, *Chem. Commun.* **2001**, 1878-1879.
- [86] T. R. Hoye, B. M. Eklov, T. D. Ryba, M. Voloshin, L. J. Yao, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 953-956.
- [87] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- [88] A. Kolb, S. Hirner, K. Harms, P. v. Zezschwitz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1978-1981.
- [89] F. Vrielynck, D. Van Haver, M. Vandewalle, L. Verlinden, A. Verstuyf, R. Bouillon, G. Croce, P. De Clercq, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1720-1737.
- [90] N. J. Race, J. F. Bower, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4616-4619.
- [91] A. Duursma, J.-G. Boiteau, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8045-8052.
- [92] Y. Otomaru, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2647-2651.
- [93] N. Tokunaga, K. Yoshida, T. Hayashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5445-5449.
- [94] A. J. Smith, L. K. Abbott, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4200-4203.
- [95] B. Weidmann, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1552-1557.
- [96] R. K. Boeckman, K. J. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3271-3274.
- [97] a) T. J. Donohoe, H. O. Sintim, J. Hollinshead, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297-7304; b) K. Mead, T. L. Macdonald, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 422-424.
- [98] H. Bürger, H.-J. Neese, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *36*, 101-111.

- [99] a) M. Arai, E. Nakamura, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5489-5491; b) M. Arai, B. H. Lipshutz, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5709-5718.
- [100] a) K. Mikami, T. Murase, Y. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11686-11687; b) K. Mikami, T. Murase, L. Zhai, Y. Itoh, S. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1158-1161.
- [101] a) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441-1454; b) M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek, S. Maus, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421-1440; c) M. T. Reetz, B. Wenderoth, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5259-5262.
- [102] a) R. W. Hoffmann, J. Lanz, R. Metternich, G. Tarara, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1196-1197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1145-1146; b) M. Ishiguro, N. Ikeda, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2225-2227.
- [103] a) M. T. Reetz, in *Organometallics in Synthesis: A Manual*, John Wiley & Sons, Inc., **2013**, S. 817-923; b) M. T. Reetz, *Organotitanium reagents in organic synthesis*, Springer-Verlag, **1986**
- [104] H. Neumann, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4839-4842.
- [105] D. Müller, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1594-1597.
- [106] T. Korenaga, A. Ko, K. Shimada, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9975-9980.
- [107] S. Ogasawara, Y. Kiyota, Y. Chuman, A. Kowata, F. Yoshimura, K. Tanino, R. Kamada, K. Sakaguchi, *Biorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6246-6249.
- [108] a) J. S. Skotnicki, R. E. Schaub, K. F. Bernady, G. J. Siuta, J. F. Poletto, M. J. Weiss, F. Dessy, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1551-1557; b) K. F. Bernady, M. B. Floyd, J. F. Poletto, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438-1447; c) M. B. Floyd, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 71-75; d) M. B. Floyd, M. J. Weiss, *Prostaglandins* **1973**, *3*, 921-924; e) K. F. Bernady, J. F. Poletto, M. J. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 765-768; f) K. F. Bernady, M. J. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4083-4086.
- [109] a) Y. Muramatsu, T. Harada, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10560-10563; b) Y. Muramatsu, S. Kanehira, M. Tanigawa, Y. Miyawaki, T. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 19-32; c) D. Itakura, T. Harada, *Synlett* **2011**, 2875-2879; d) T. Harada, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1256-1273.
- [110] S. Flemming, J. Kabbara, K. Nickisch, H. Neh, J. Westermann, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6075-6078.
- [111] M. T. Reetz, T. Wünsch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1562-1564.

- [112] H.-T. Yang, S. Zhou, F.-S. Chang, C.-R. Chen, H.-M. Gau, *Organometallics* **2009**, *28*, 5715-5721.
- [113] T. Klatt, J. T. Markiewicz, C. Sämann, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253-4269.
- [114] G. Varchi, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2727-2731.
- [115] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396-3399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336.
- [116] R. Li-Yuan Bao, R. Zhao, L. Shi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884-6900.
- [117] A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165-169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159-162.
- [118] F. Blasberg, M. Bolte, M. Wagner, H.-W. Lerner, *Organometallics* **2012**, *31*, 1001-1005.
- [119] C. Schnegelsberg, S. Bachmann, M. Kolter, T. Auth, M. John, D. Stalke, K. Koszinowski, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7752-7762.
- [120] T. Akindele, S. P. Marsden, J. G. Cumming, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7235-7238.
- [121] L.-Y. Liao, K.-M. Liu, X.-F. Duan, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9856-9867.
- [122] K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594-2596; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2481-2483.
- [123] a) J. Kondo, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2146-2148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2085-2087; b) A. Inoue, J. Kondo, H. Shinokubo, K. Oshima, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1730-1740; c) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333-4339.
- [124] S. C. Banfield, M. A. Kerr, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 131-138.
- [125] F. Jiang, Y.-C. Zhang, S.-B. Sun, L.-J. Zhou, F. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1283-1292.
- [126] L. Wang, S.-E. Wang, W. Wang, R. Fan, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5775-5778.
- [127] Y.-C. Zhang, J.-J. Zhao, F. Jiang, S.-B. Sun, F. Shi, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14132-14135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13912-13915.
- [128] A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328-3435.
- [129] J. S. Swenton, B. R. Bonke, C. P. Chen, C. T. Chou, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 51-58.
- [130] H. H. Eckhardt, D. Hege, W. Massa, H. Perst, R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 713-714; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 699-701.

- [131] a) T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6349-6352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6193-6196; b) N. Taneja, R. K. Peddinti, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3958-3963.
- [132] W.-T. Wu, L. Zhang, S.-L. You, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1570-1580.
- [133] K. A. Volp, A. M. Harned, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3001-3003.
- [134] A. M. Harned, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4681-4689.
- [135] A. Pelter, A. Hussain, G. Smith, R. S. Ward, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3879-3916.
- [136] L. Kürti, P. Herczegh, J. Visy, M. Simonyi, S. Antus, A. Pelter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379-380.
- [137] a) H. Liang, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4299-4301; b) J. Chau, M. A. Ciufolini, *Org. Synth.* **2013**, *90*, 190-199.
- [138] F.-X. Felpin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 409-412.
- [139] G. A. Olah, J. G. Shih, G. K. S. Prakash, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 377-396.
- [140] O. Karam, J.-C. Jacquesy, M.-P. Jouannetaud, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2541-2544.
- [141] S. Misaki, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *17*, 159-171.
- [142] J. S. Mills, J. Barrera, E. Olivares, H. García, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5882-5889.
- [143] D. H. R. Barton, A. K. Ganguly, R. H. Hesse, S. N. Loo, M. M. Pechet, *Chem. Commun. (London)* **1968**, 806-808.
- [144] W. T. Pennington, G. Resnati, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1536-1539.
- [145] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Synlett* **1999**, 1375-1378.
- [146] J. H. H. Meurs, D. W. Sopher, W. Eilenberg, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 955-956; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 927-928.
- [147] O. Karam, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, A. Cousson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6629-6638.
- [148] L. Basset, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1551-1554.
- [149] A. Bienvenu, A. Barthelemy, S. Boichut, B. Marquet, T. Billard, B. R. Langlois, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1467-1478.
- [150] T. Tabuchi, T. Yamamoto, M. Nakayama, EP1174028 A1, Takeda Chemical Industries Ltd., **2002**.
- [151] N. Bodipati, R. K. Peddinti, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4549-4553.
- [152] F. Buckingham, S. Calderwood, B. Checa, T. Keller, M. Tredwell, T. L. Collier, I. M. Newington, R. Bhalla, M. Glaser, V. Gouverneur, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *180*, 33-39.

- [153] H. H. Eckhardt, H. Perst, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2125-2128.
- [154] a) R. Adams, E. J. Agnello, R. S. Colgrove, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5617-5625; b) R. Adams, L. M. Werbel, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5799-5803.
- [155] S. Stavber, M. Zupan, *Synlett* **1996**, 693-694.
- [156] a) S. Romanski, B. Kraus, M. Guttentag, W. Schlundt, H. Rücker, A. Adler, J.-M. Neudörfl, R. Alberto, S. Amslinger, H.-G. Schmalz, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 13862; b) A. G. Myers, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12080-12081; c) K. B. Chai, P. Sampson, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6807-6813.
- [157] S. Hirner, J. Westmeier, S. Gebhardt, C. H. Müller, P. von Zezschwitz, *Synlett* **2014**, 25, 1697-1700.
- [158] T. Roider, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2016**.
- [159] A. S. Mitchell, R. A. Russell, *Tetrahedron* **1997**, 53, 4387-4410.
- [160] Y. Takemoto, S. Kuraoka, N. Hamaue, C. Iwata, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 993-996.
- [161] Y. Takemoto, S. Kuraoka, T. Ohra, Y. Yonetoku, C. Iwata, *Tetrahedron* **1997**, 53, 603-616.
- [162] R. Imbos, *Dissertation*, Rijksuniversiteit Groningen, **2002**.
- [163] R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2485-2489.
- [164] A. C. Meister, P. F. Sauter, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7110-7116.
- [165] F. Guo, L. C. Konkol, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18-20.
- [166] L. C. Konkol, F. Guo, A. A. Sarjeant, R. J. Thomson, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 10105-10108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9931-9934.
- [167] C.-S. Hsu, J.-M. Fang, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3809-3816.
- [168] a) I. J. Blackmore, V. C. Gibson, P. B. Hitchcock, C. W. Rees, D. J. Williams, A. J. P. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6012-6020; b) G. J. P. Britovsek, S. A. Cohen, V. C. Gibson, M. van Meurs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10701-10712.
- [169] R. Imbos, M. H. G. Brilman, M. Pineschi, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **1999**, 1, 623-626.
- [170] P. G. Gassman, J. E. Granrud, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2448-2449.
- [171] J. S. Swenton, B. R. Bonke, W. M. Clark, C. P. Chen, K. V. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2027-2034.
- [172] S. Coulibali, T. Godou, S. Canesi, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4348-4351.
- [173] J. Westmeier, P. von Zezschwitz, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15897-15900.

- [174] A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Humam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262-5263.
- [175] M. Kitamura, T. Miki, K. Nakano, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 999-1014.
- [176] K. Li, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7762-7765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7600-7603.
- [177] S. Gebhardt, C. H. Müller, J. Westmeier, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 507-514.
- [178] E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832-2842.
- [179] a) H. Deng, D. O'Hagan, C. Schaffrath, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 773-784; b) D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123-133.
- [180] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518.
- [181] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455-1456.
- [182] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- [183] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.
- [184] M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100-1115.
- [185] a) C.-S. Chang, M. Negishi, T. Nakano, Y. Morizawa, Y. Matsumura, A. Ichikawa, *Prostaglandins* **1997**, *53*, 83-90; b) M. J. Cho, M. A. Allen, *Prostaglandins* **1978**, *15*, 943-954.
- [186] G. L. Patrick, *An introduction to medicinal chemistry*, 4th ed., Oxford University Press, **2013**, S. 246f.
- [187] a) <http://www.genengnews.com/the-lists/the-top-15-best-selling-drugs-of-2016/77900868>, abgerufen am 16.08.2017; b) <https://www.pharmacompass.com/radio-compass-blog/top-drugs-by-sales-in-2016-who-sold-the-blockbuster-drugs>, abgerufen am 16.08.2017.
- [188] H. Guo, D. Kato, T. A. Kirschberg, H. Liu, J. O. Link, M. L. Mitchell, J. P. Parrish, N. Squires, J. Sun, J. Taylor, WO2010132601 A1, Gilead Sciences Inc., **2010**.
- [189] A. Harsanyi, G. Sandford, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 981-992.
- [190] M. Espinosa, J. Herrera, G. Blay, L. Cardona, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3849-3853.

- [191] a) T. Konno, T. Tanaka, T. Miyabe, A. Morigaki, T. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2106-2110; b) A. Morigaki, T. Tanaka, T. Miyabe, T. Ishihara, T. Konno, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 586-595.
- [192] L.-Y. Zhang, J.-H. Zhou, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 844-848.
- [193] T. Yamazaki, N. Shinohara, T. Kitazume, S. Sato, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 91-96.
- [194] H. Sprecher, S. Pletscher, M. Möri, R. Marti, C. Gaul, K. Patora-Komisarska, E. Otchertianova, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 90-110.
- [195] A. H. M. De Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526-2528; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374-2376.
- [196] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.
- [197] F. von Rekowski, C. Koch, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11389-11395.
- [198] M. P. Bertrand, L. Feray, R. Nougier, P. Perfetti, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9189-9193.
- [199] W. Yan, D. Wang, J. Feng, P. Li, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3311-3317.
- [200] R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292-301.
- [201] Y. Qiao, X. Chen, D. Wei, J. Chang, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 38200.
- [202] Q. Naeemi, M. Dindaroğlu, D. P. Kranz, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1179-1185.
- [203] H.-G. Schmalz, M. Dindaroğlu, A. Falk, *Synthesis* **2013**, *45*, 527-535.
- [204] S. Gebhardt, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [205] S. Gebhardt, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, **2017**.
- [206] J. Siewert, R. Sandmann, P. von Zezschwitz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7252-7254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7122-7124.
- [207] S. Hirner, A. Kolb, J. Westmeier, S. Gebhardt, S. Middel, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3162-3165.
- [208] R. Shintani, W.-L. Duan, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5628-5629.
- [209] R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 953-956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 927-930.
- [210] L. Millbrodt, *Bachelorarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2013**.
- [211] S. Middel, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2012**.
- [212] B. Breit, P. Demel, in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, **2002**, S. 188-223.

- [213] G. P. J. Hareau, M. Koiwa, S. Hikichi, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3640-3650.
- [214] a) F. Fliegel, I. Beaudet, S. Watrelot-Bourdeau, N. Cornet, J.-P. Quintard, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 659-673; b) A. Jansen, N. Krause, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1761-1766.
- [215] J. P. McMahon, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5393-5396.
- [216] K. Sammet, C. Gastl, A. Baro, S. Laschat, P. Fischer, I. Fettig, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2281-2290.
- [217] V. Farina, J. Kant, *Synlett* **1994**, 565-574.
- [218] H. Nagata, N. Miyazawa, K. Ogasawara, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1737-1740.
- [219] F. A. J. Kerdesky, S. P. Schmidt, J. H. Holms, R. D. Dyer, G. W. Carter, D. W. Brooks, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1177-1186.
- [220] S. Christou, E. Ozturk, R. G. Pritchard, P. Quayle, I. J. Stratford, R. C. Whitehead, K. F. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5066-5069.
- [221] T. Hashimoto, A. O. Gálvez, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 16016-16019.
- [222] M. Carda, J. A. Marco, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9789-9800.
- [223] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
- [224] F. P. Marmsäter, F. G. West, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5144-5145.
- [225] J. Mao, D. C. Baker, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841-843.
- [226] O. Bastiansen, L. Fernholt, H. M. Seip, H. Kambara, K. Kuchitsu, *J. Mol. Struct.* **1973**, *18*, 163-168.
- [227] D. O'Hagan, Y. Wang, M. Skibinski, A. M. Z. Slawin, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1587-1595.
- [228] T. M. Willson, P. Kocienski, K. Jarowicki, K. Isaac, P. M. Hitchcock, A. Faller, S. F. Campbell, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1767-1782.
- [229] X. Huang, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2579-2584.
- [230] D. Chen, M.-H. Xu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7746-7751.
- [231] X.-M. Yuan, J. Xu, Z.-J. Liu, X.-J. Yang, L.-M. Wang, Y. Zhang, X.-Y. Yang, X.-P. He, J.-T. Liu, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *144*, 102-107.
- [232] K. Yang, L.-J. Liu, J.-T. Liu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3215-3220.
- [233] I. Choudhury-Mukherjee, H. A. Schenck, S. Cechova, T. N. Pajewski, J. Kapur, J. Ellena, D. S. Cafiso, M. L. Brown, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2494-2501.
- [234] W. M. Clark, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3969-3971.

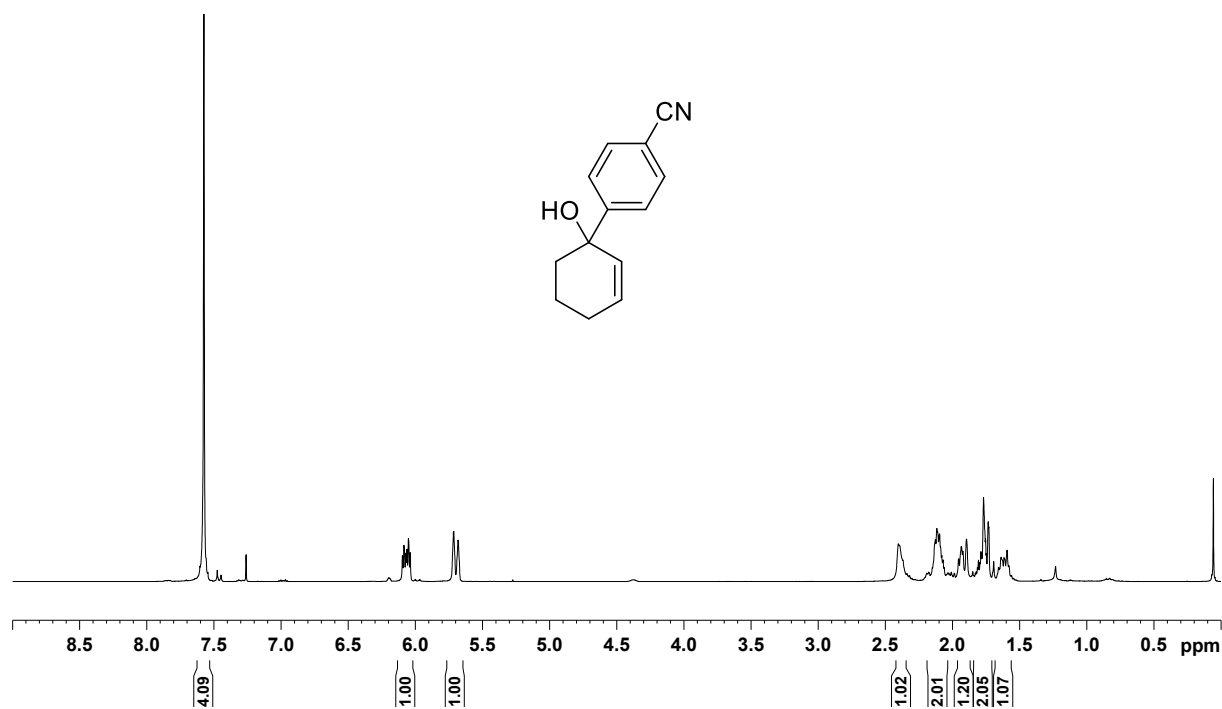
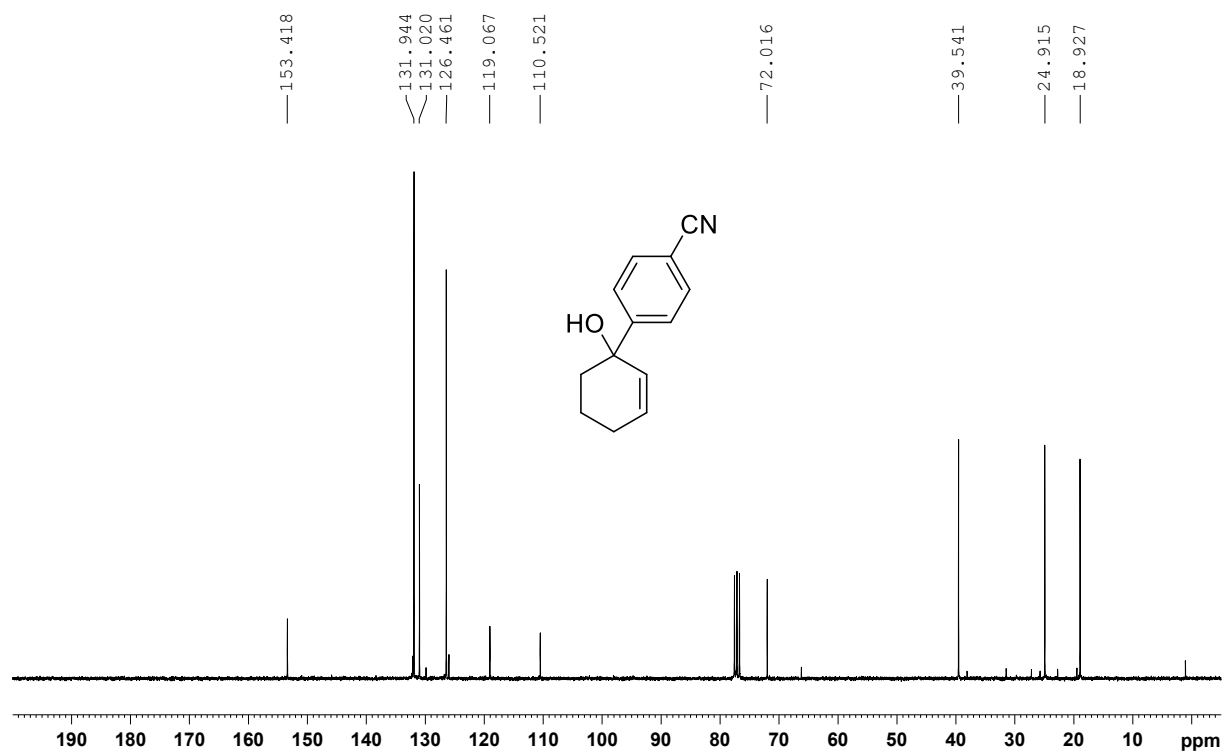
- [235] W. Nagata, M. Yoshioka, S. Hirai, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 461-466.
- [236] M. Samson, M. Vandewalle, *Synth. Commun.* **1978**, 8, 231-239.
- [237] B. W. H. Turnbull, P. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6156-6159.
- [238] U. Müller, WO2005021490 A2, Syngenta Participations AG, **2005**.
- [239] I. Avan, C. D. Hall, A. R. Katritzky, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3575-3594.
- [240] H. Nöth, M. Schmidt, *Organometallics* **1995**, 14, 4601-4610.
- [241] M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2803-2807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2737-2741.
- [242] a) J. Wang, X. Hu, J. Jiang, S. Gou, X. Huang, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8620-8622; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8468-8470; b) J. Wang, W. Wang, W. Li, X. Hu, K. Shen, C. Tan, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11642-11659.
- [243] E.-i. Negishi, M. Pour, F. E. Cederbaum, M. Kotora, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7057-7074.
- [244] K. Tanaka, T. Kobayashi, H. Mori, S. Katsumura, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5906-5925.
- [245] a) J. Katsuhara, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 797-799; b) M. A. Avery, W. K. M. Chong, C. Jennings-White, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 974-979; c) B. M. Trost, T. N. Salzmann, K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4887-4902; d) A. McKillop, J. A. Tarbin, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1505-1508.
- [246] Á. González-Gómez, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5057-5062.
- [247] P. V. Zawada, S. C. Banfield, M. A. Kerr, *Synlett* **2003**, 971-974.
- [248] V. Galullo, R. Zelle, H. Mazdiyasni, C. T. Baker, P. Will, J. Guo, A. Fensome, D. Soenen, J. C. Kern, W. J. Moore, E. G. Melenski, J. Kaplan, J. P. Sabatucci, WO2008073461 A2, Wyeth, **2008**.
- [249] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2748-2749.
- [250] D. Polet, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1621-1624.
- [251] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916-4917.
- [252] R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6240-6241.
- [253] H. Bürger, *Monatsh. Chem.* **1963**, 94, 574-583.
- [254] P. Knochel, A. Krasovskiy, *Synthesis* **2006**, 890-891.
- [255] T. K. Jones, S. E. Denmark, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4037-4045.
- [256] M. T. Reetz, A. Kindler, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, C5-C7.
- [257] D. Willcox, S. Woodward, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1655-1657.

- [258] B. M. Trost, A. C. Burns, T. Tautz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4566-4569.
- [259] K. Kondo, E. Sekimoto, J. Nakao, Y. Murakami, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5843-5856.
- [260] T. W. Liwosz, S. R. Chemler, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12771-12777.
- [261] M. C. Carreño, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1231-1234.

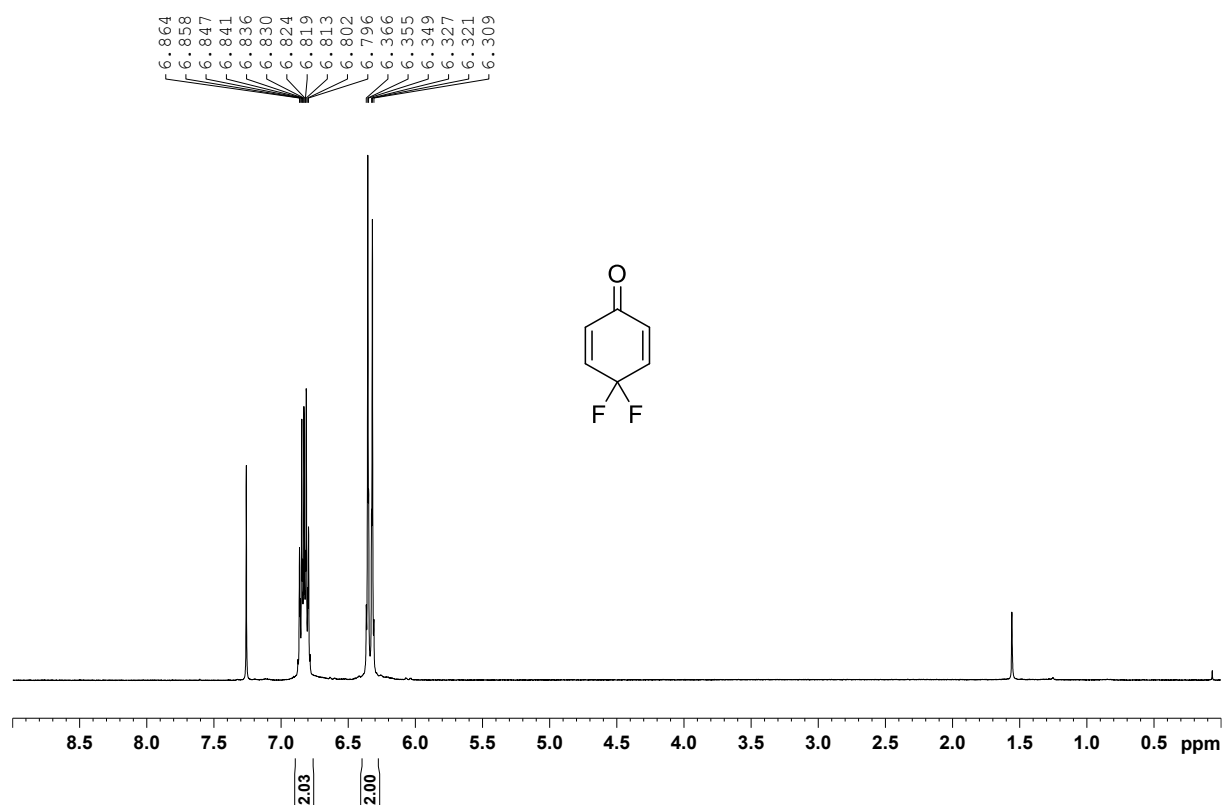
H. Anhang

I. NMR-Spektren

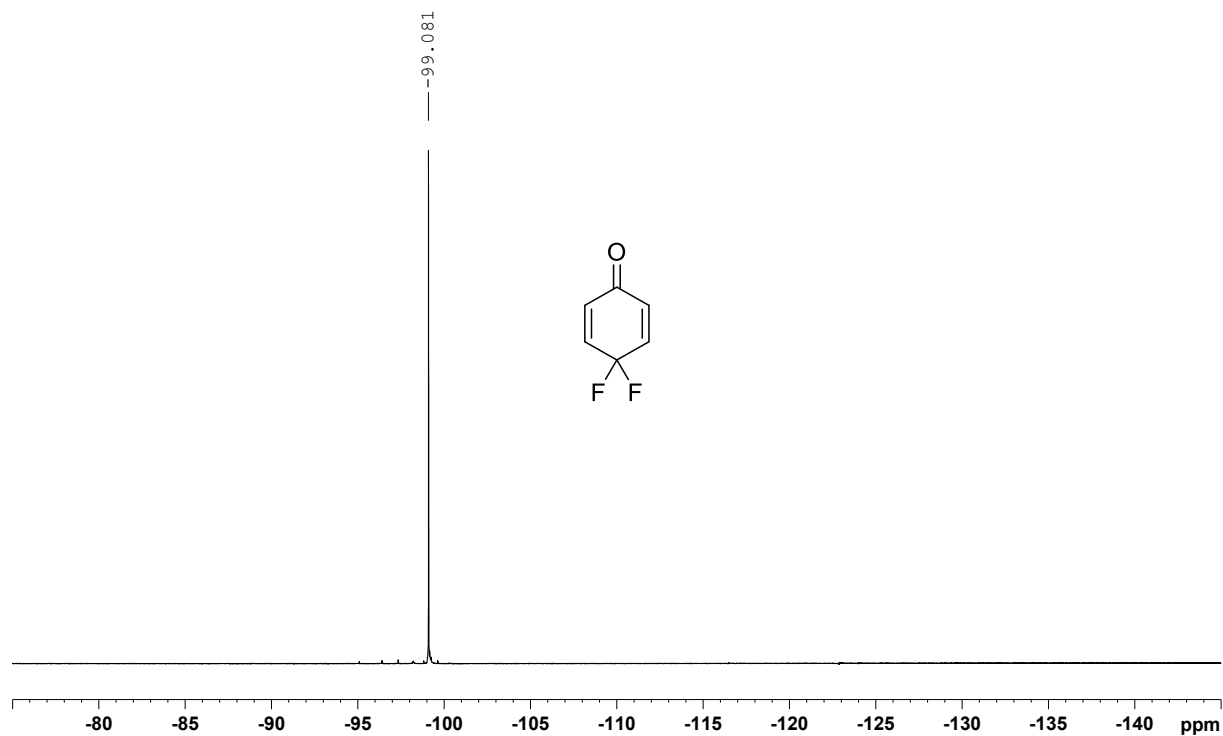
Die Spektren der folgenden Verbindungen sind bereits in der *Supporting Information* der vorab publizierten Arbeit abgebildet: **90, 97, 98, 99, 100, 101, *trans*-116, *cis*-116, 119, 120, 121.**

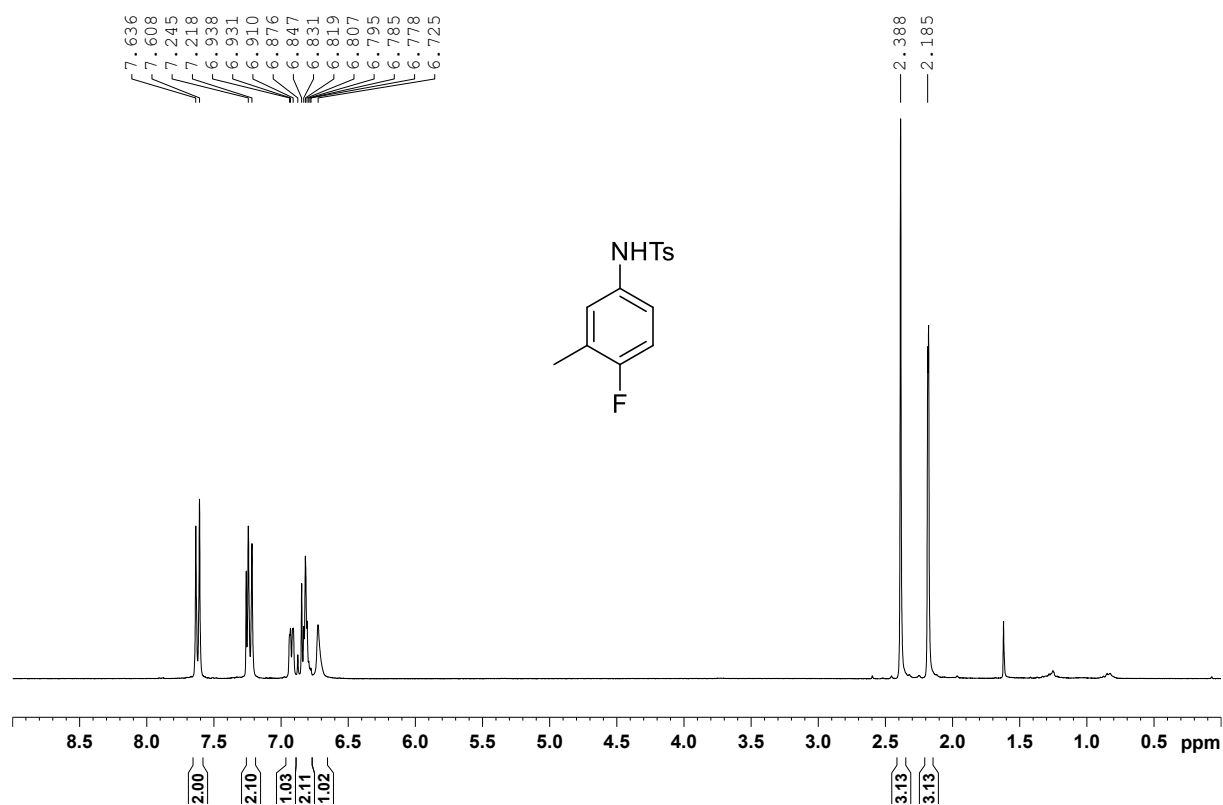
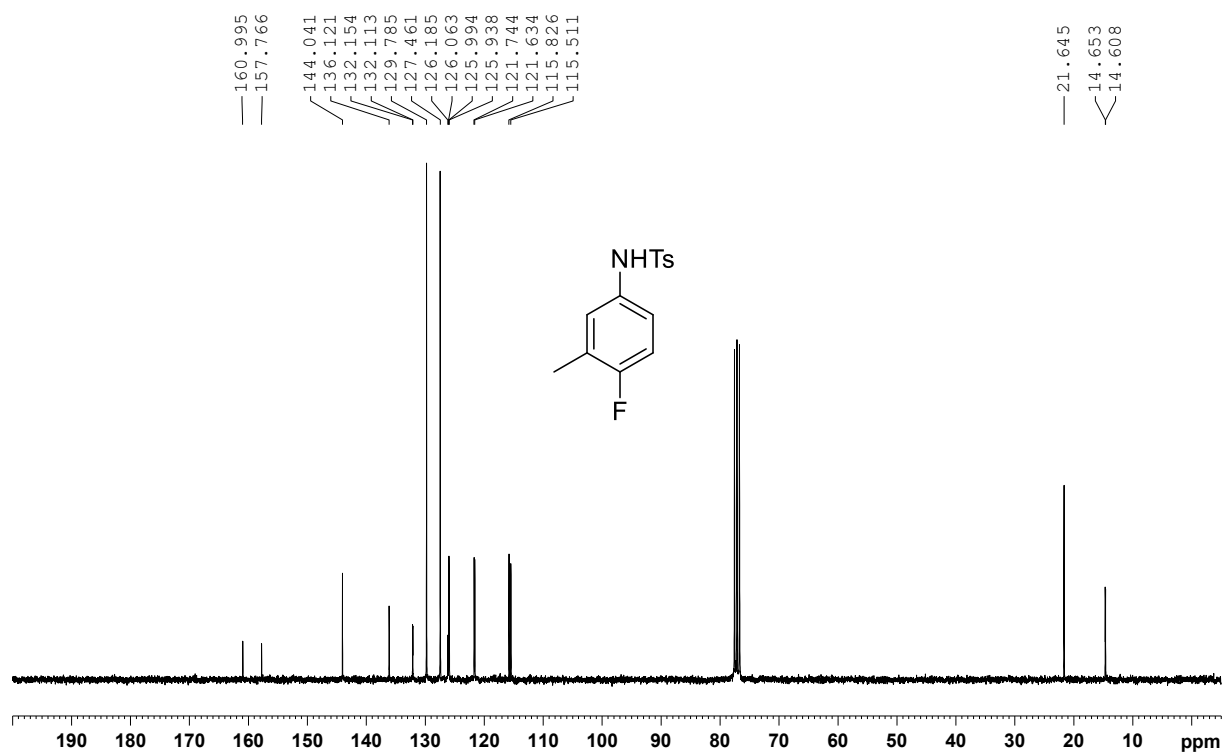
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 156**¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), Verbindung 156**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 196

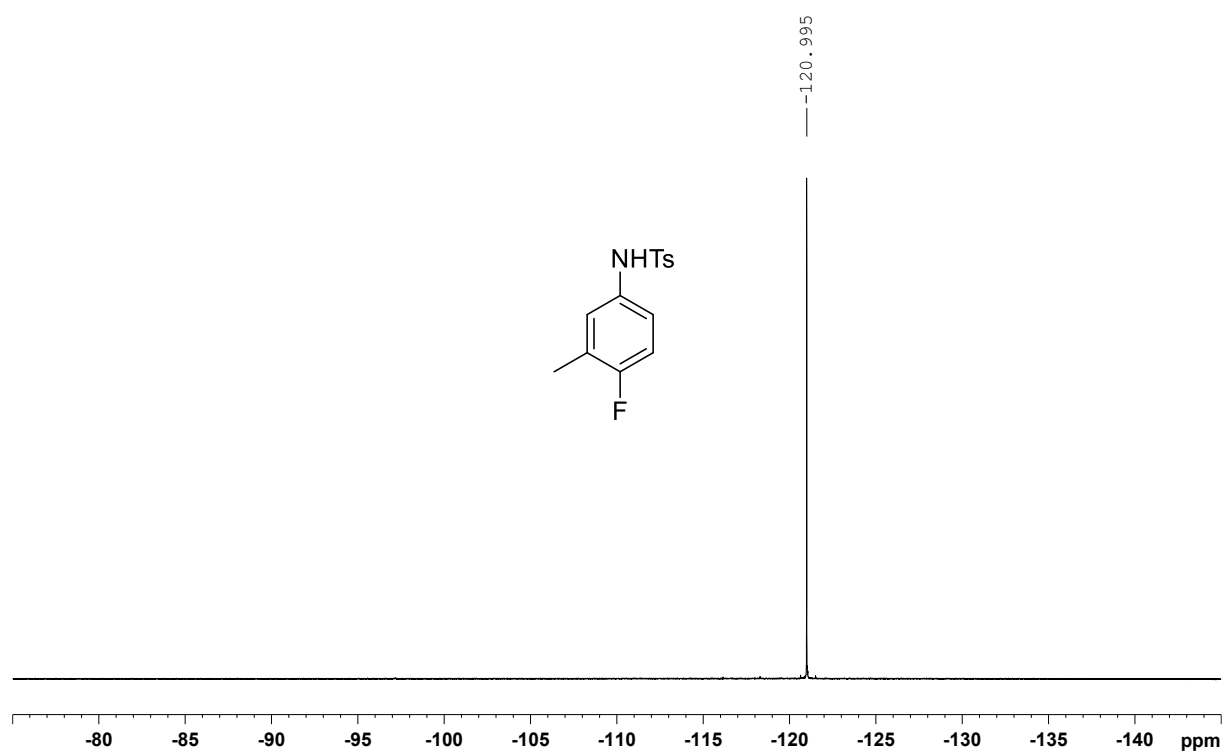


^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 196

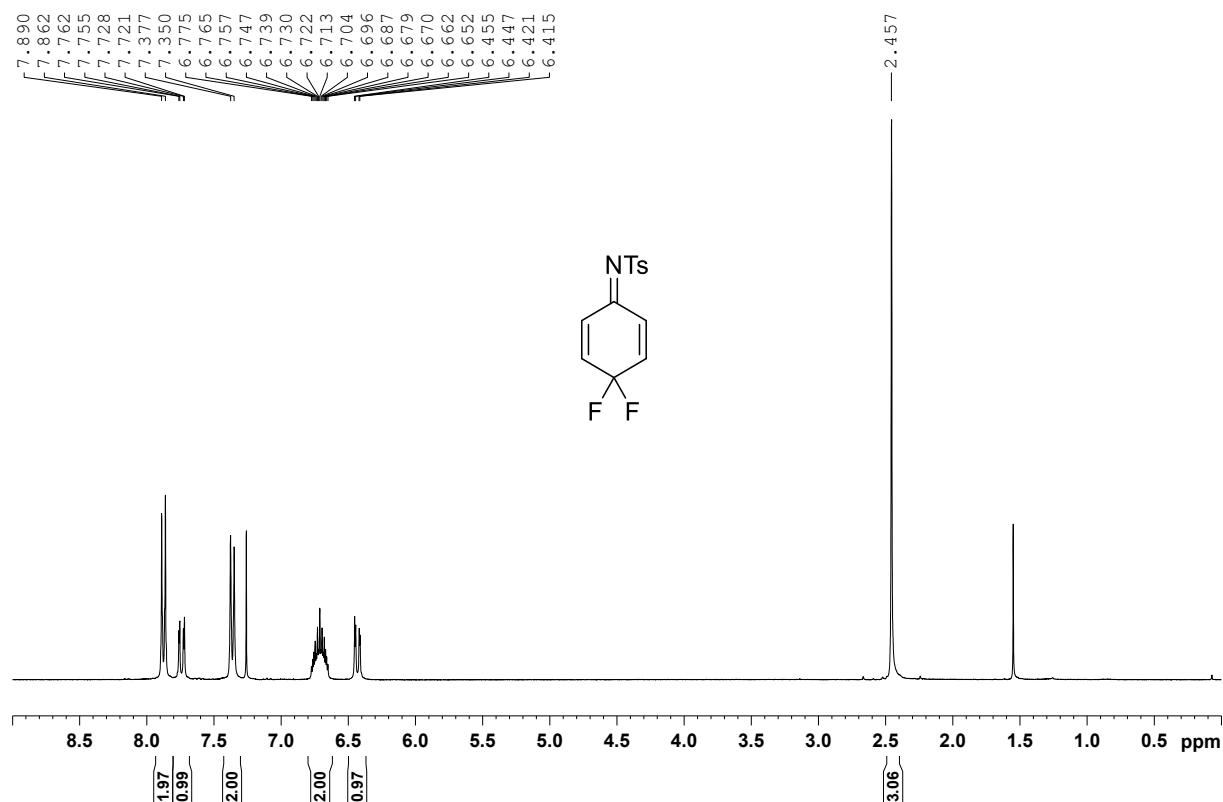


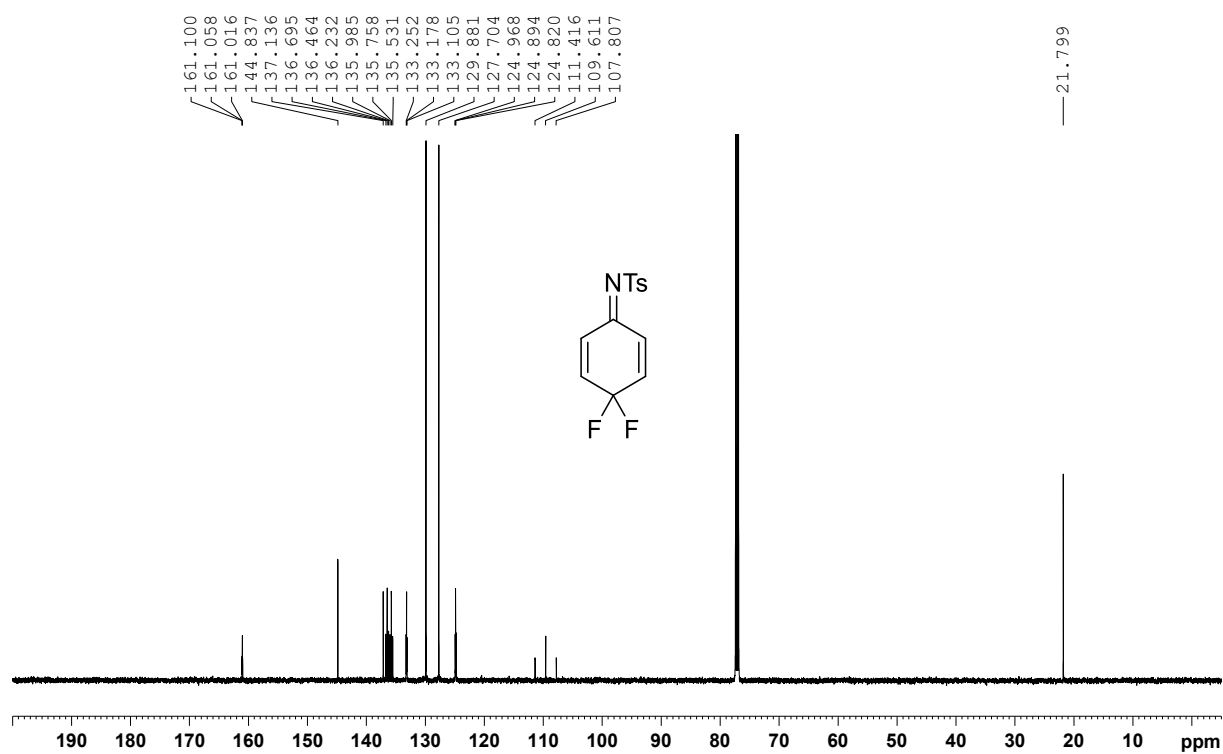
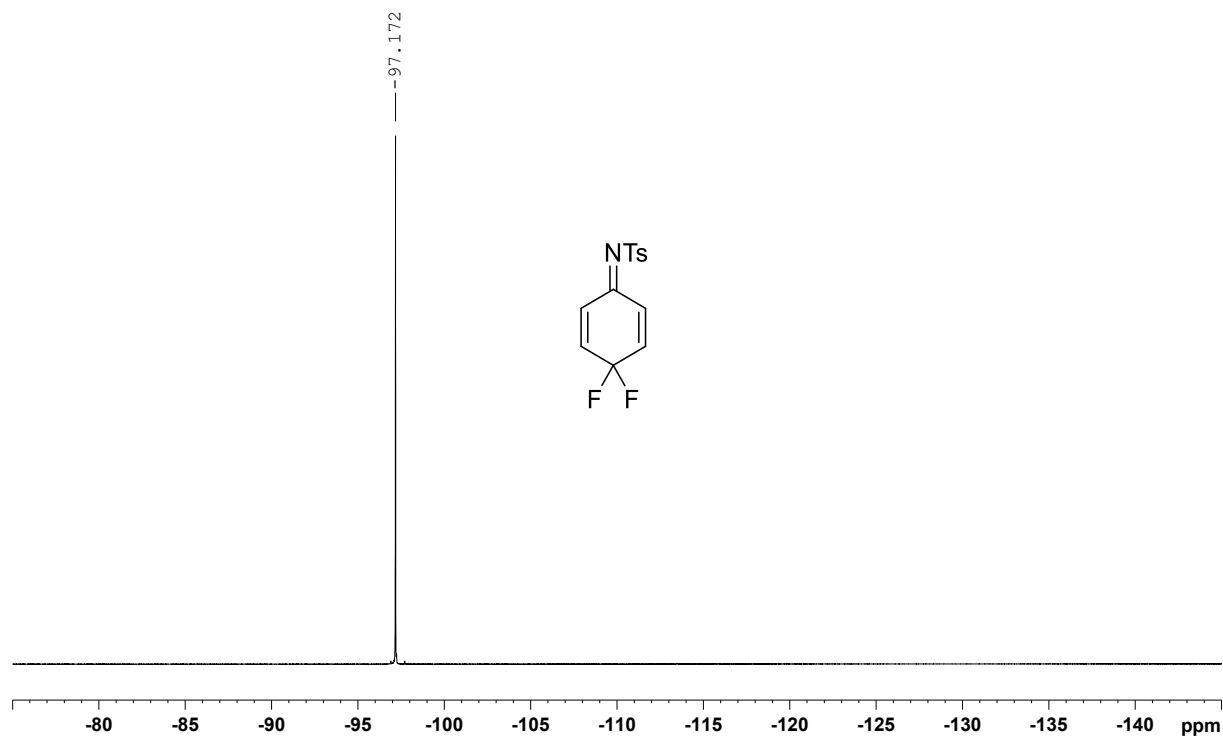
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 202 **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , Verbindung 202**

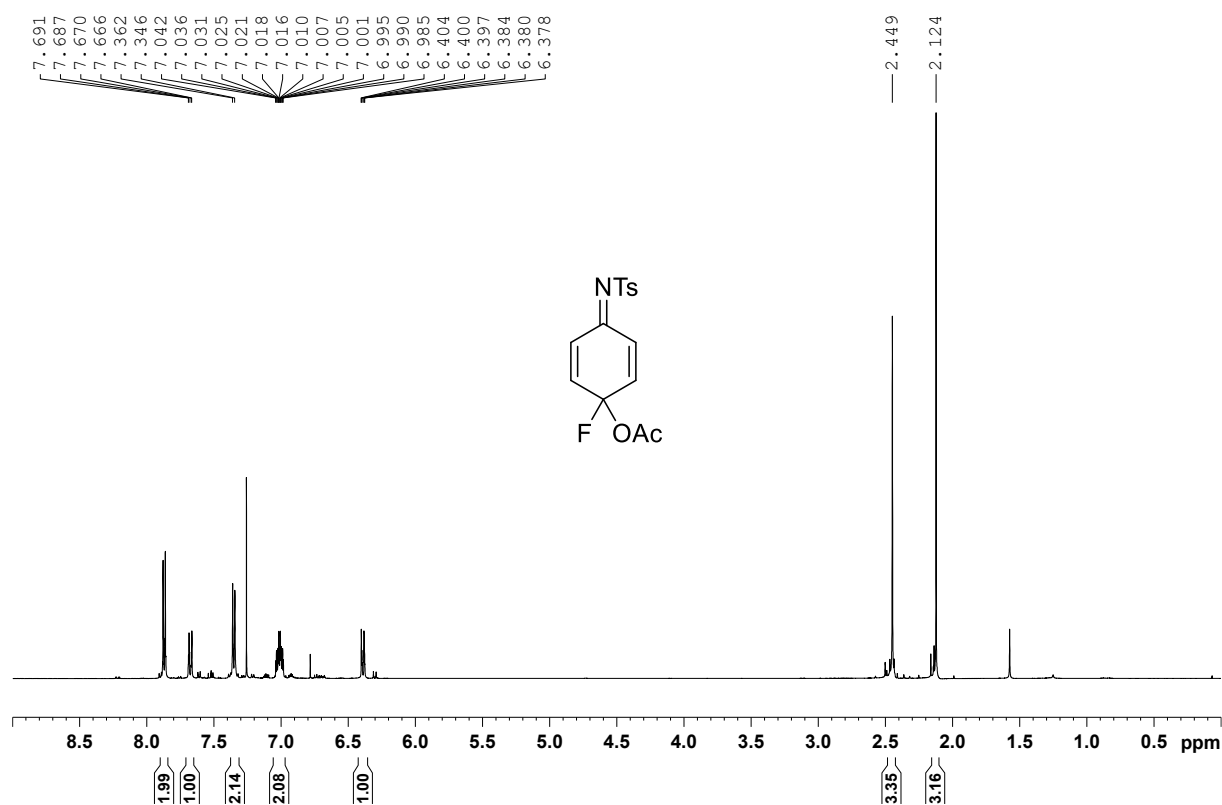
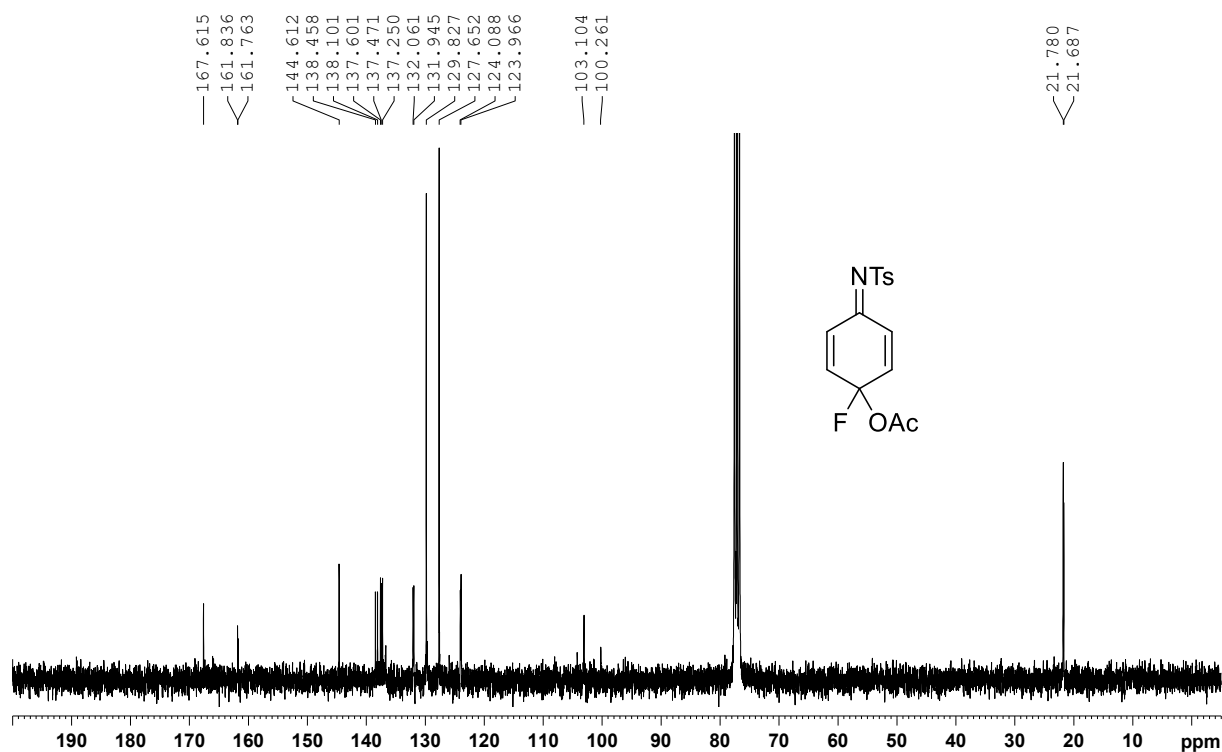
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 202

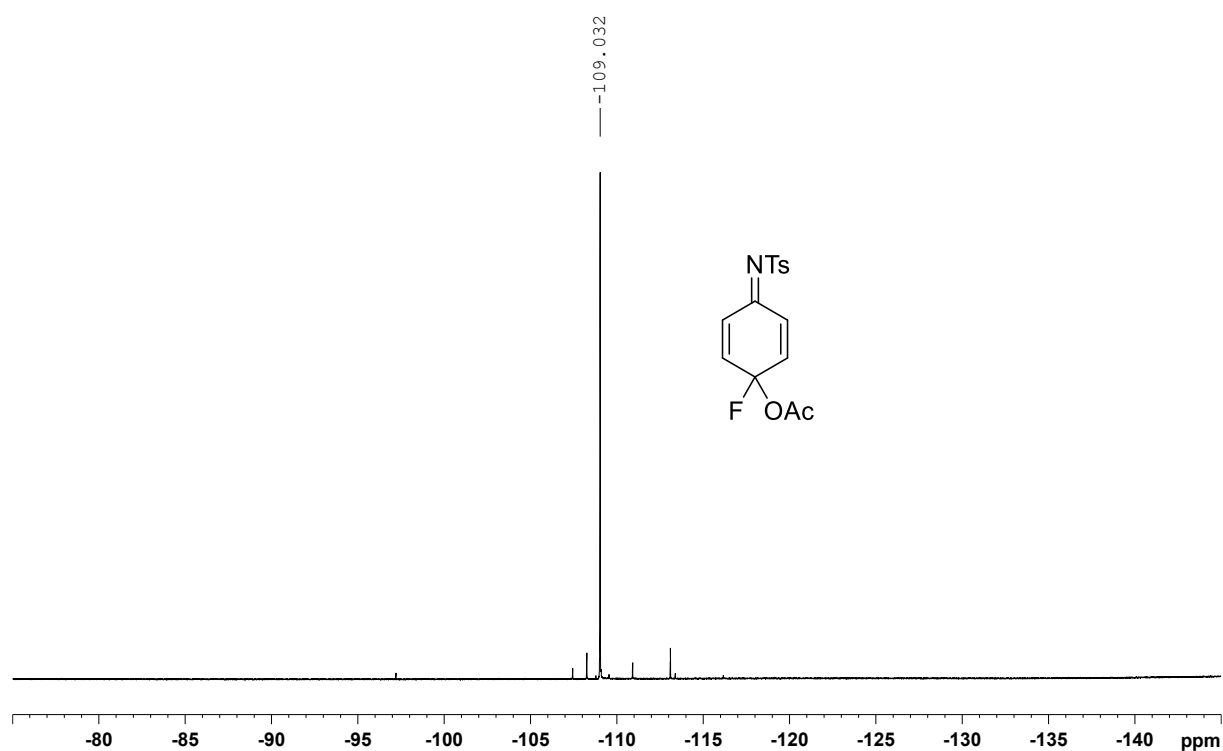
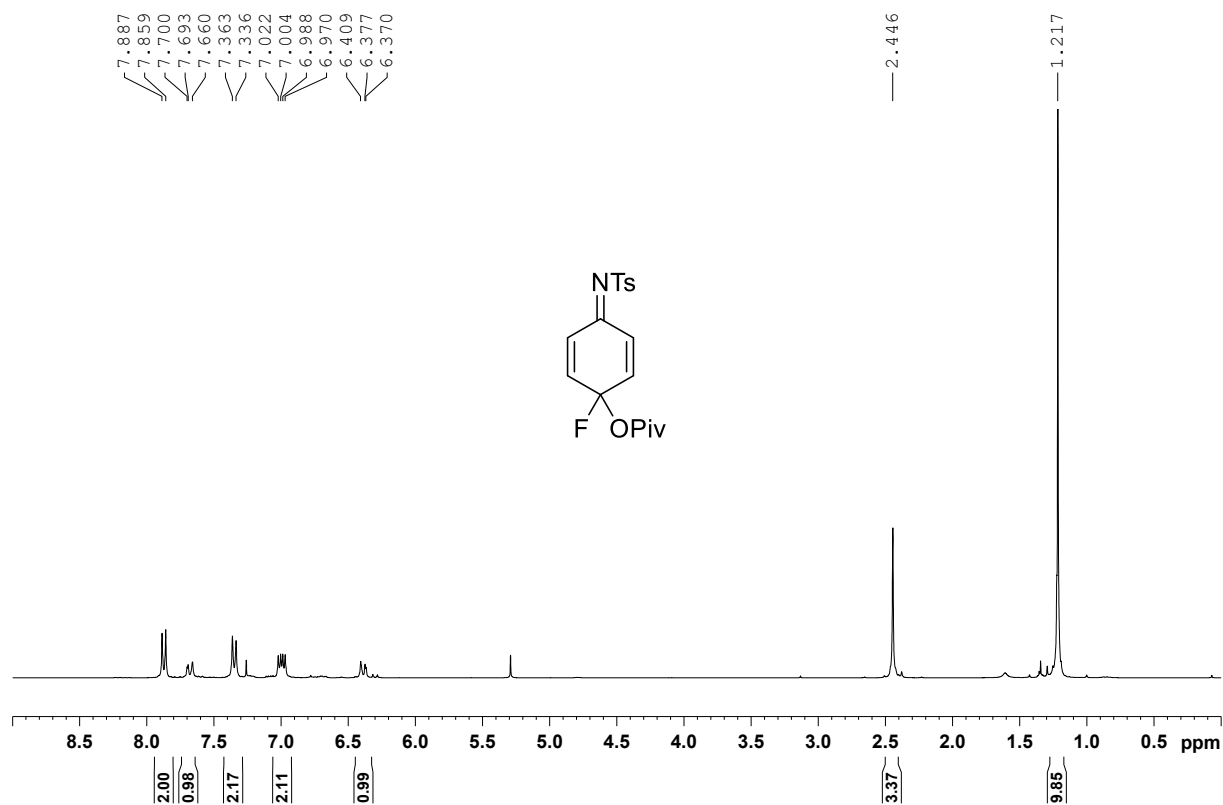


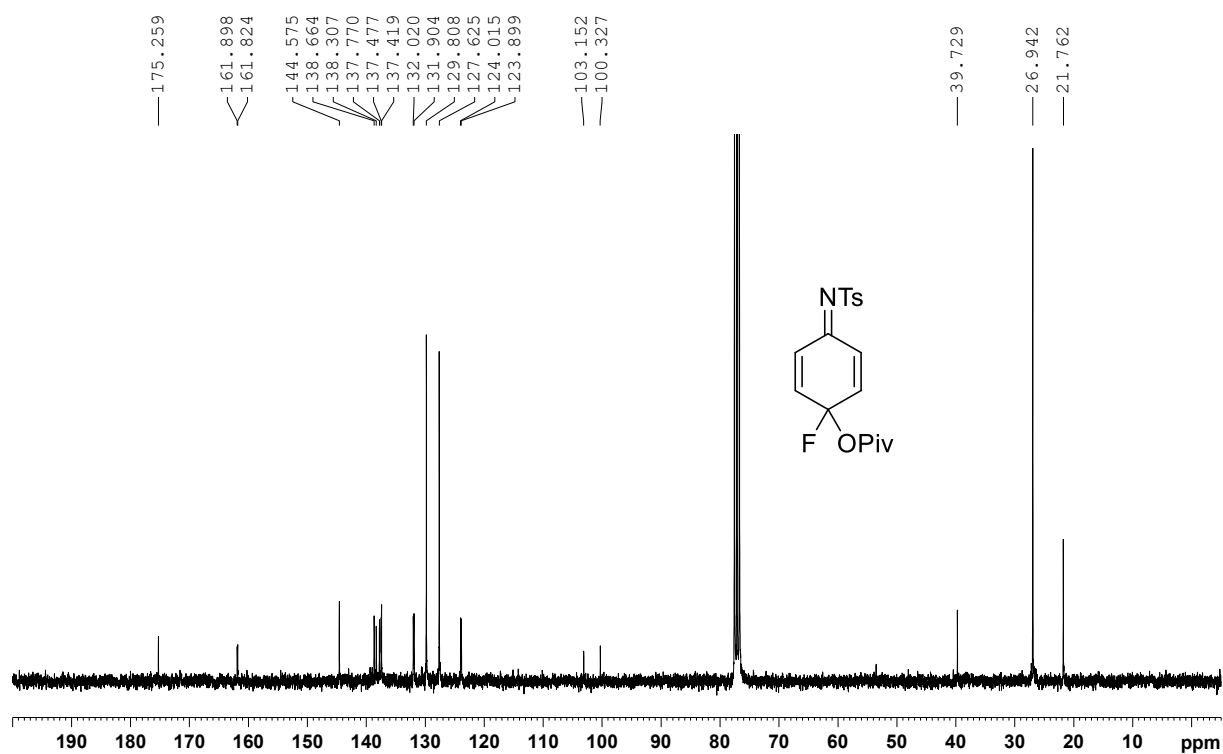
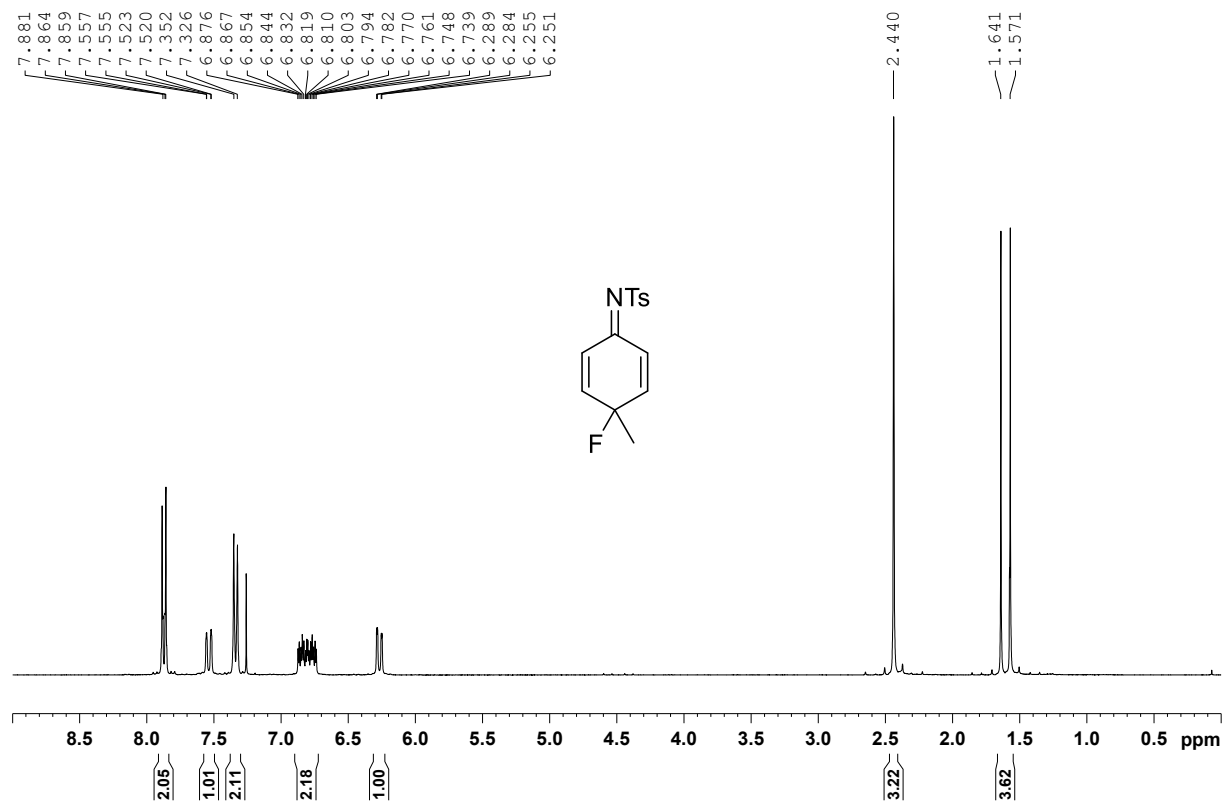
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 5



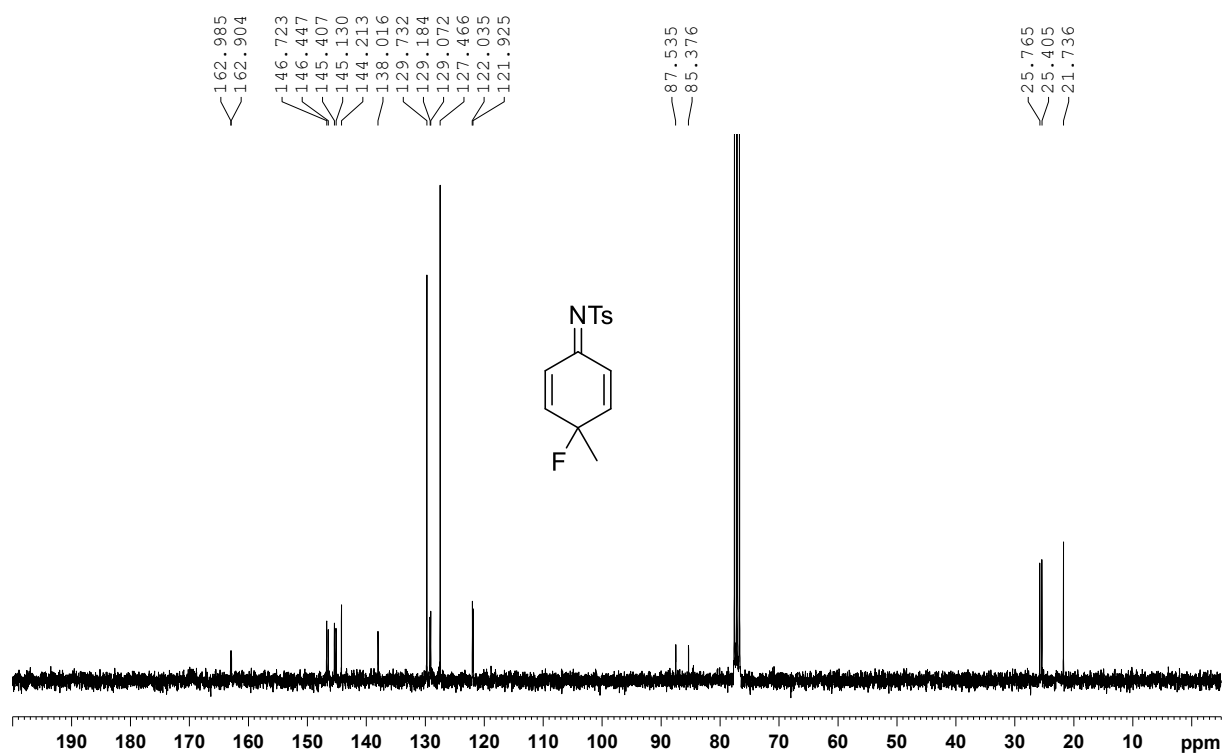
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung 5 ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 5

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 205**¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), Verbindung 205**

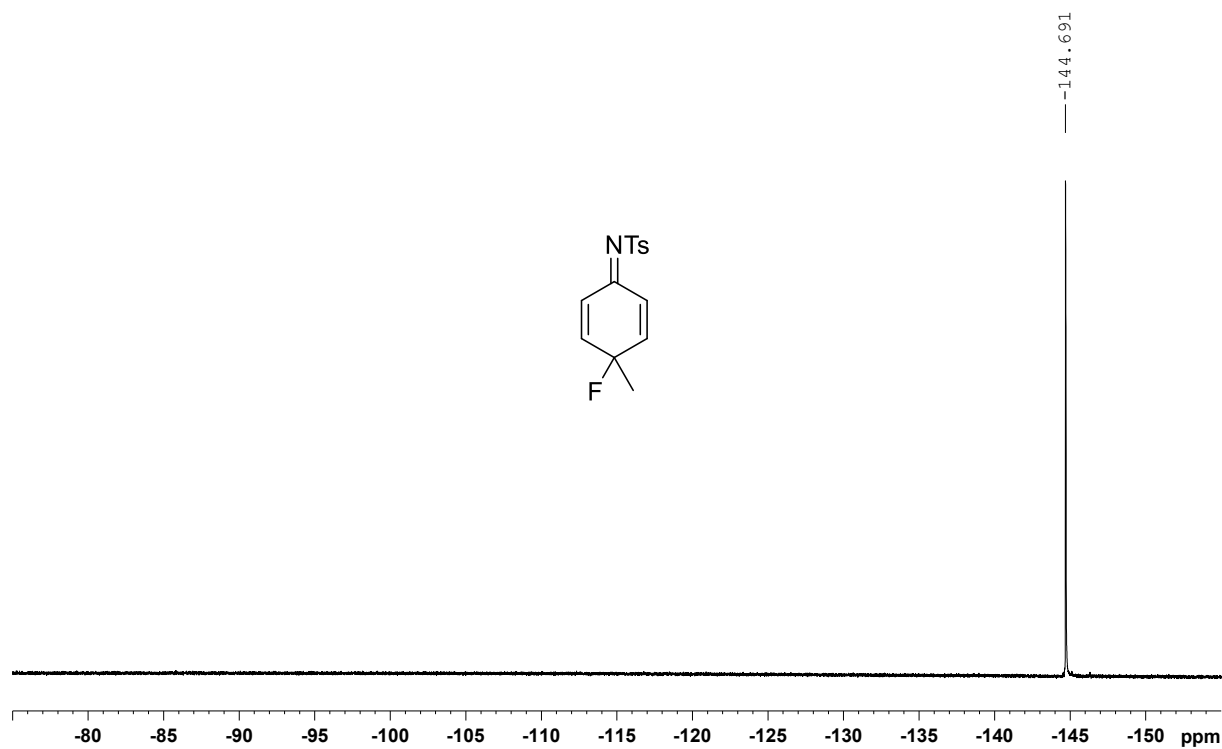
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 205 **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 206**

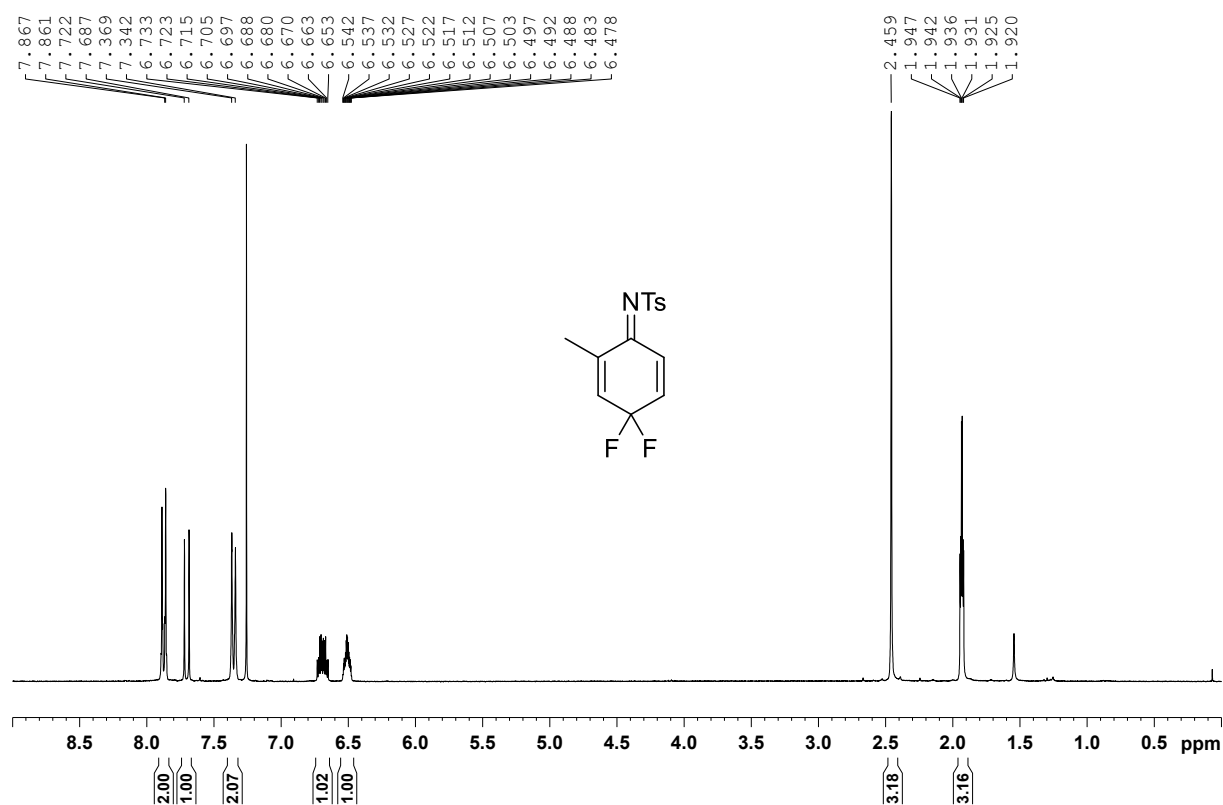
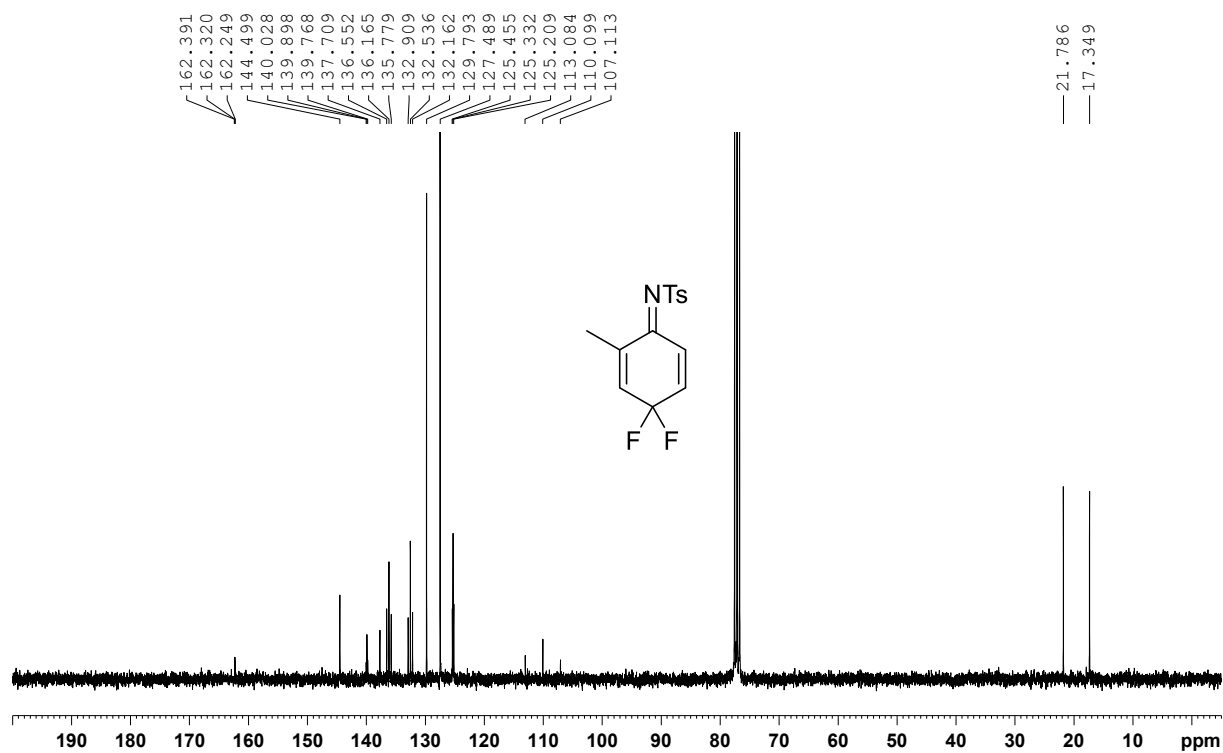
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung **206** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung **302**

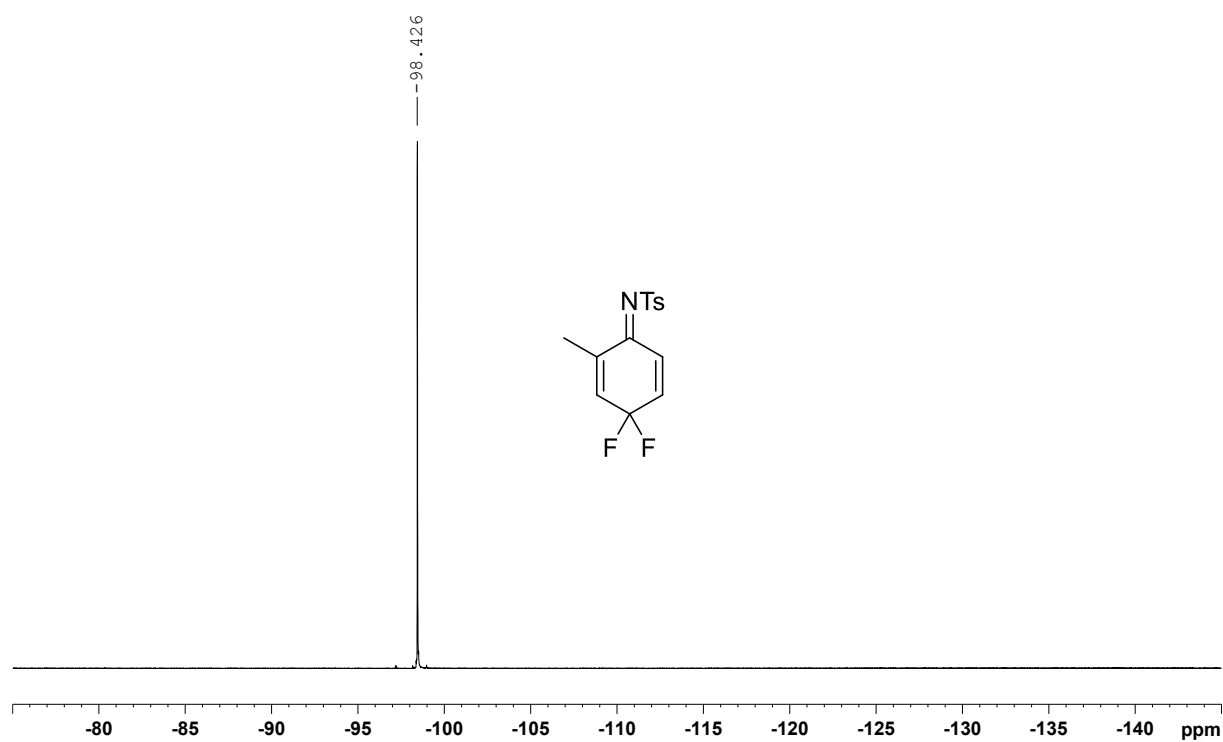
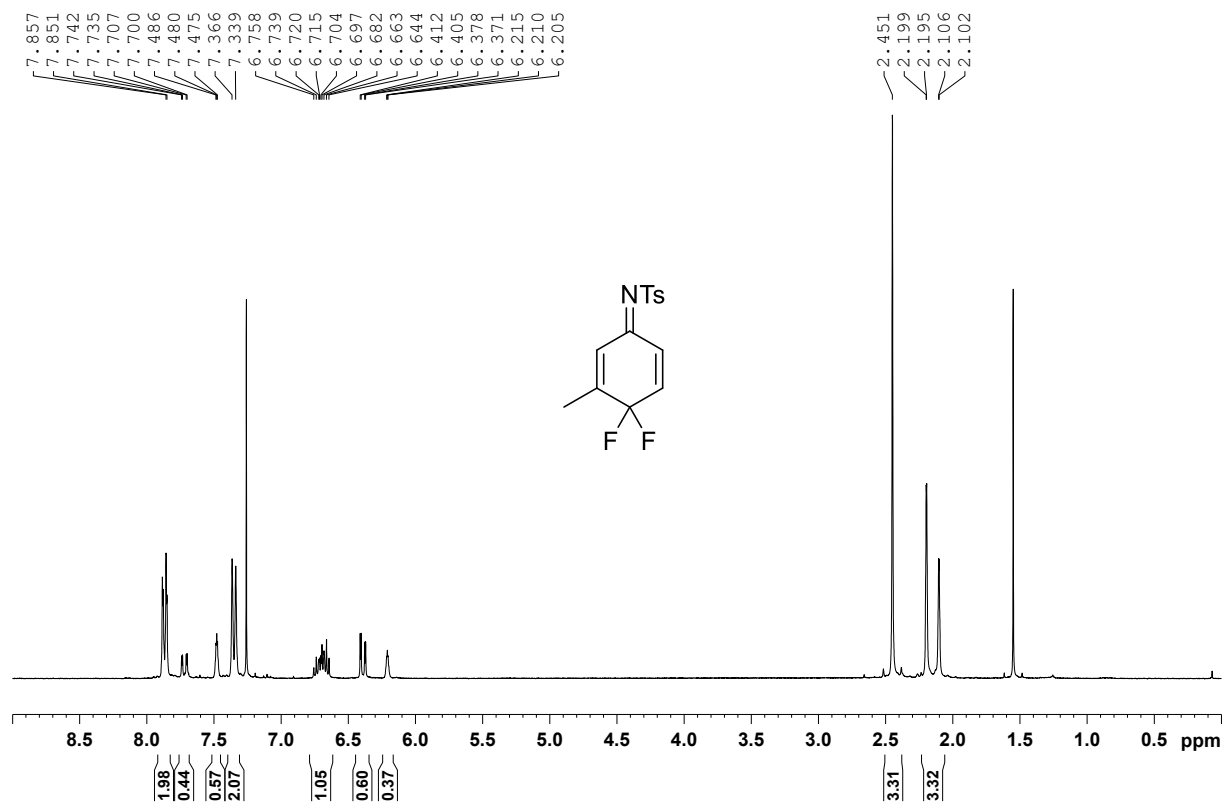
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung **302**

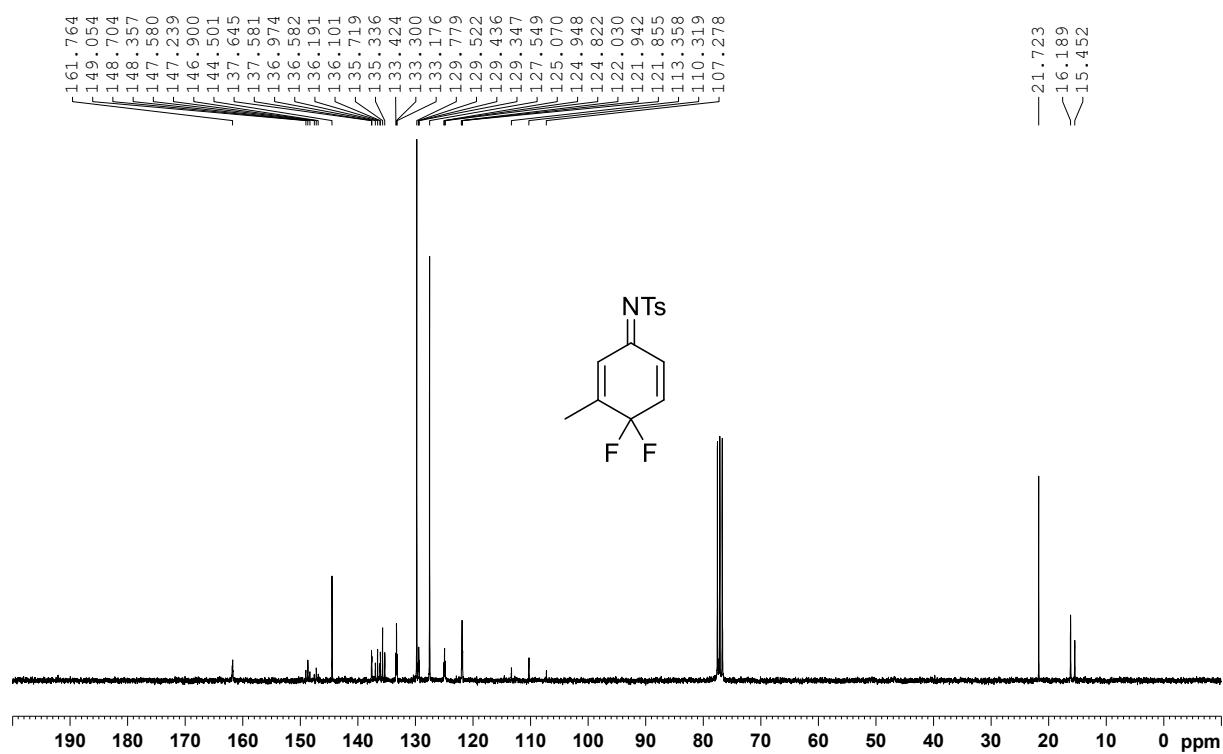
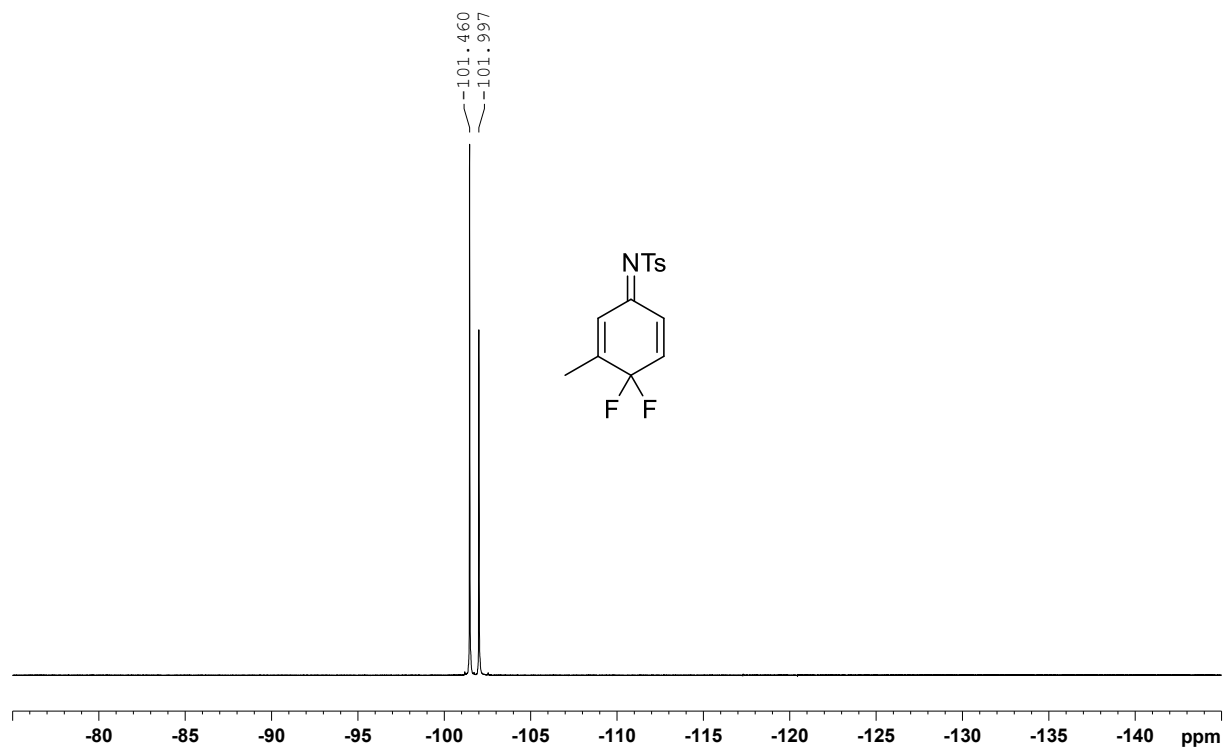


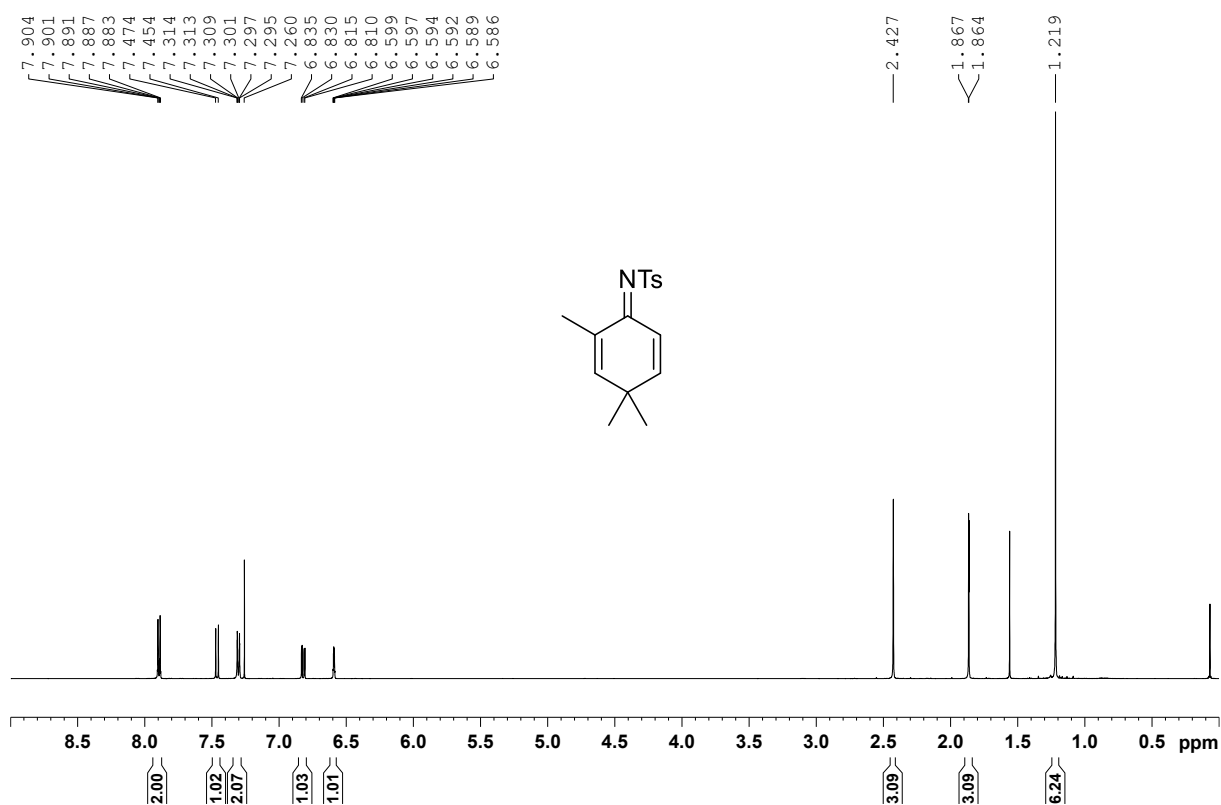
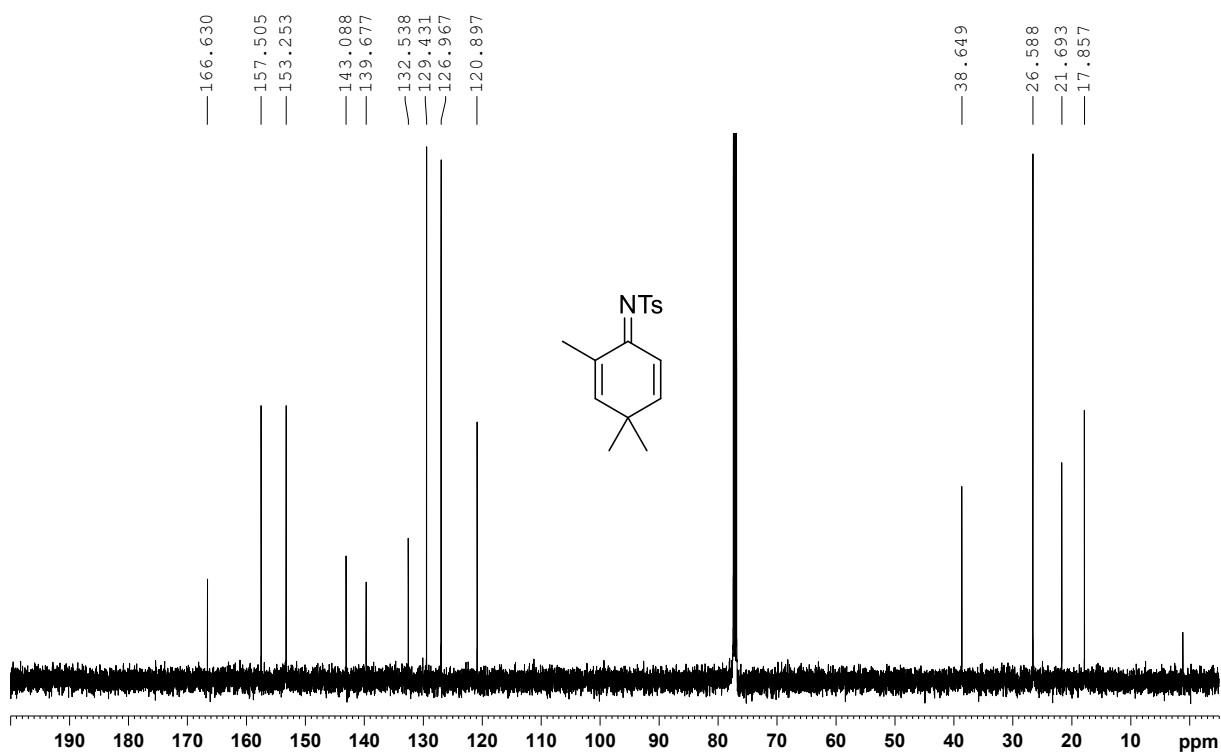
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **302**

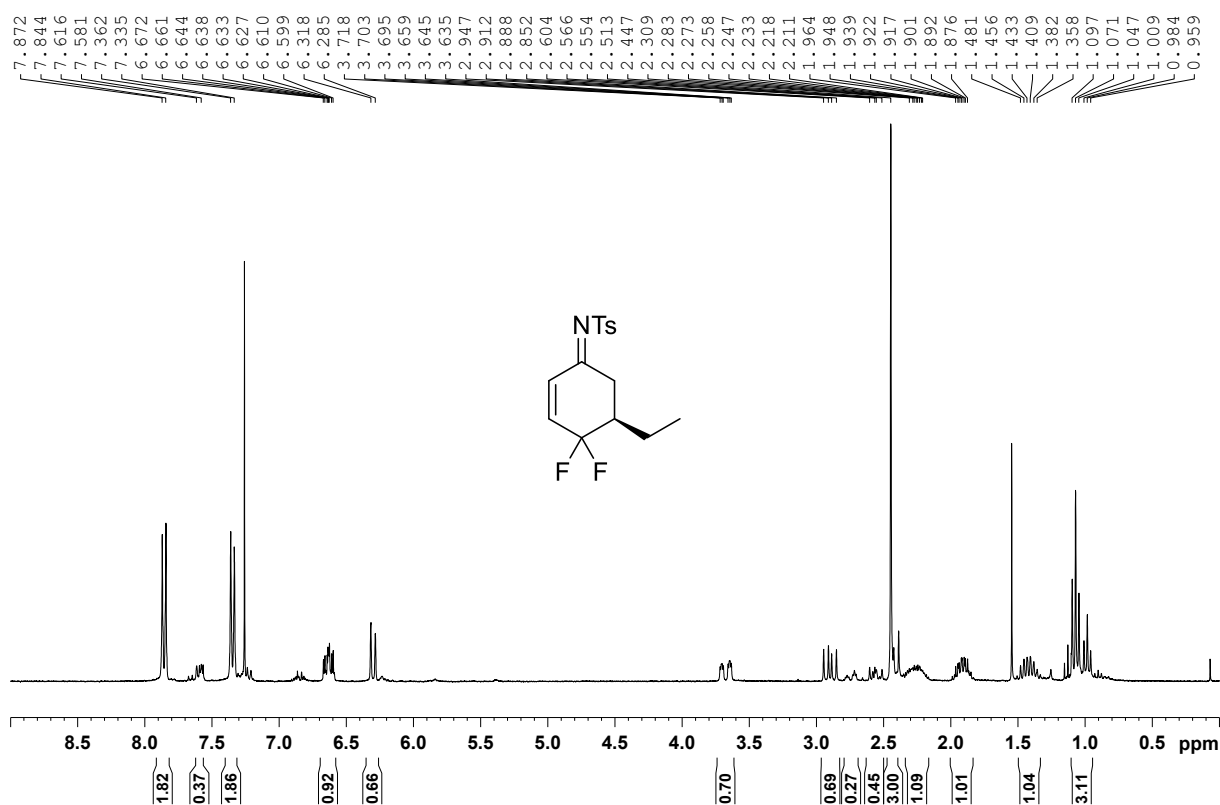
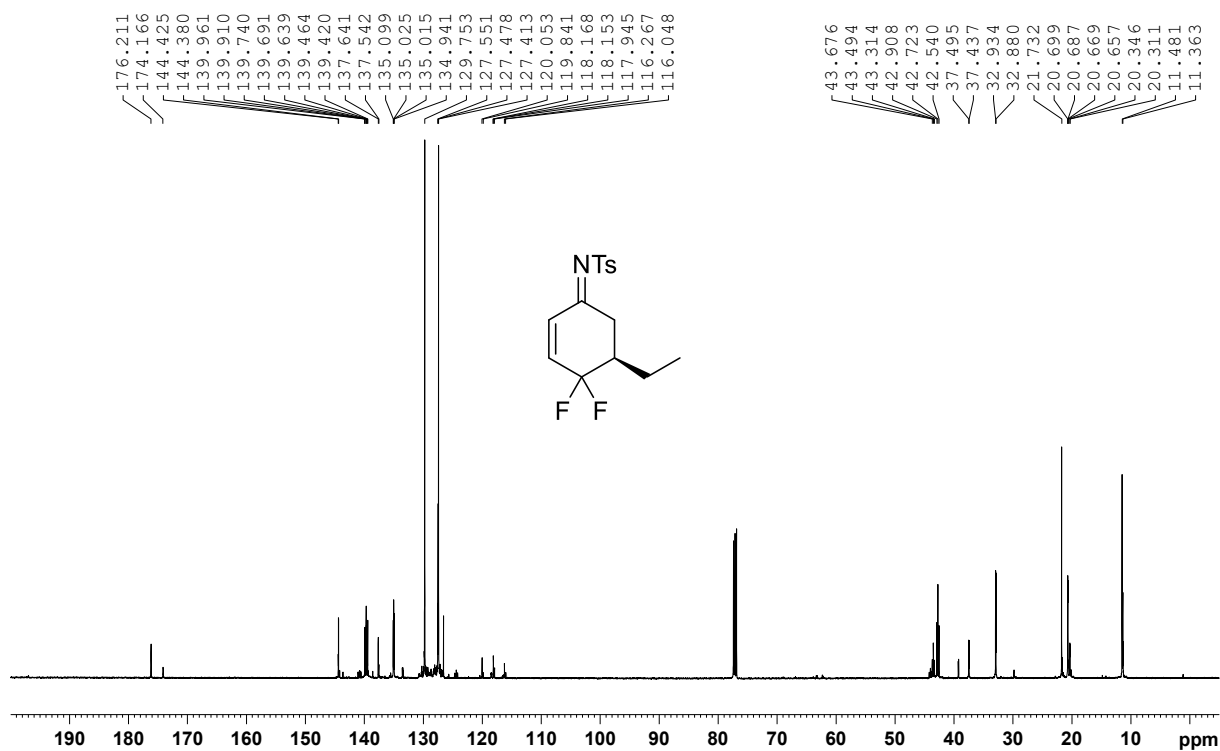


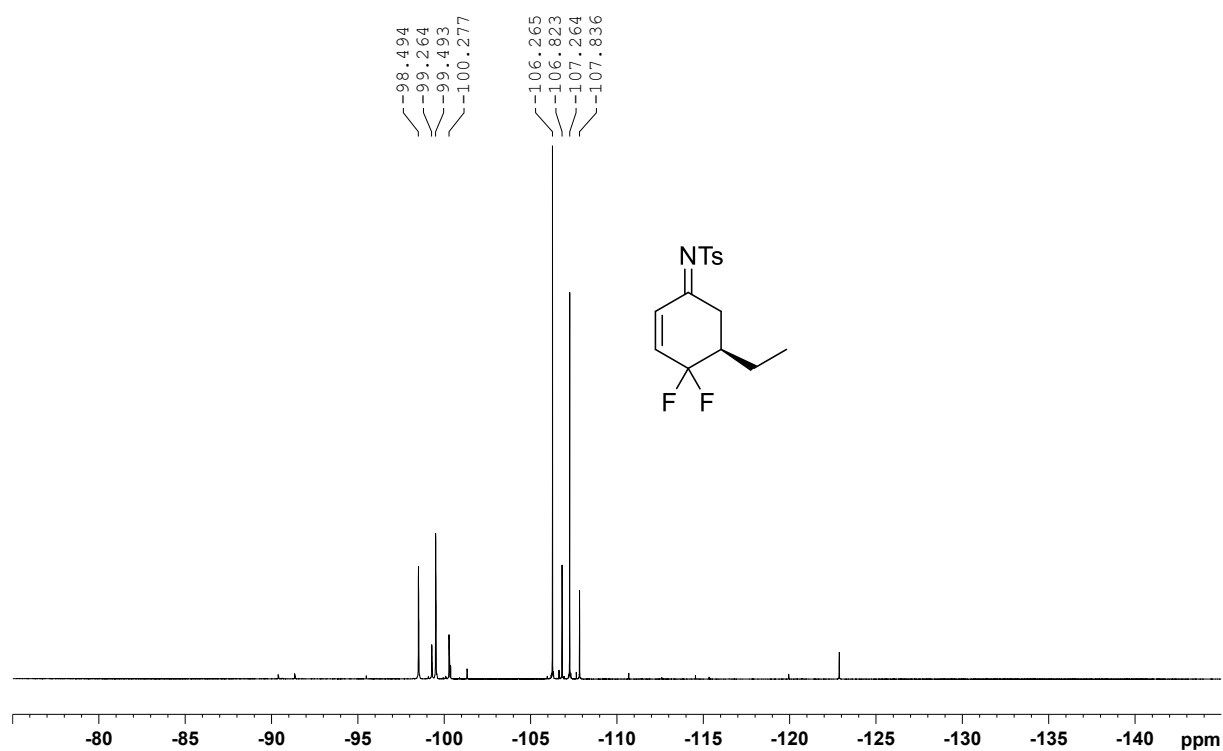
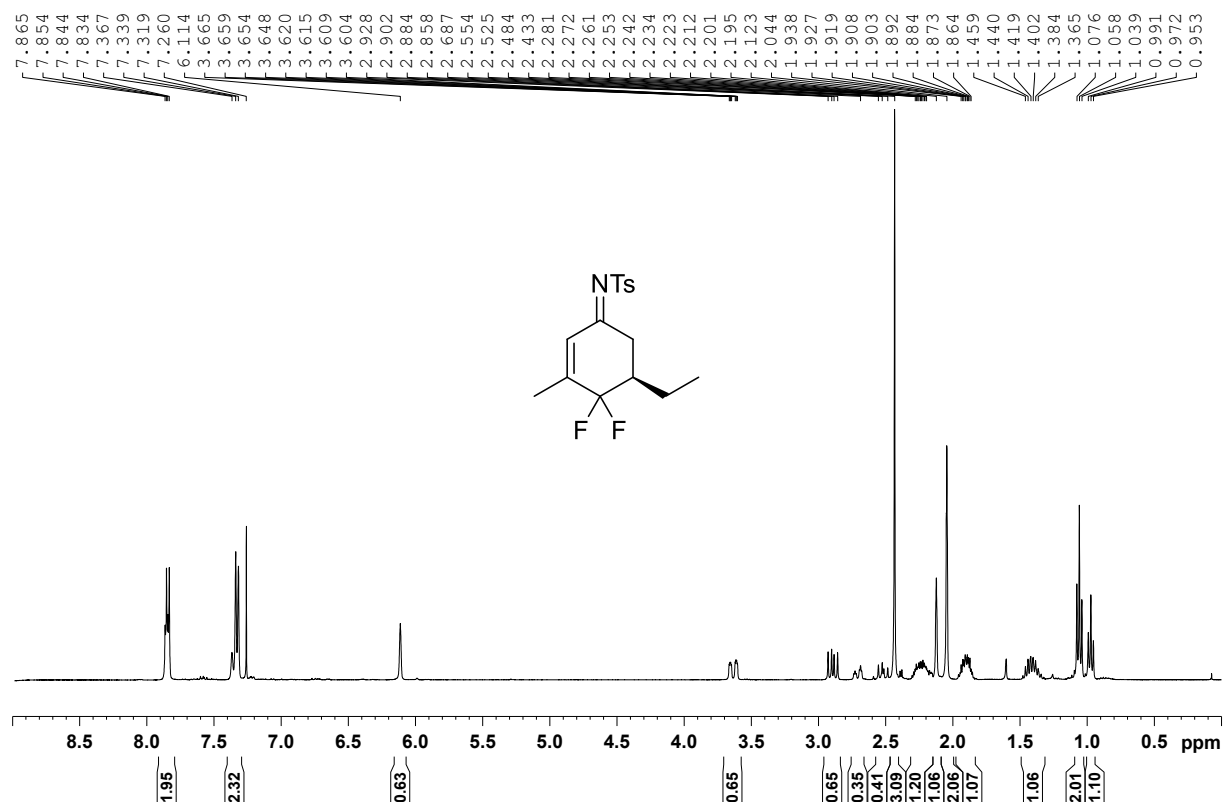
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 210 **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung 210**

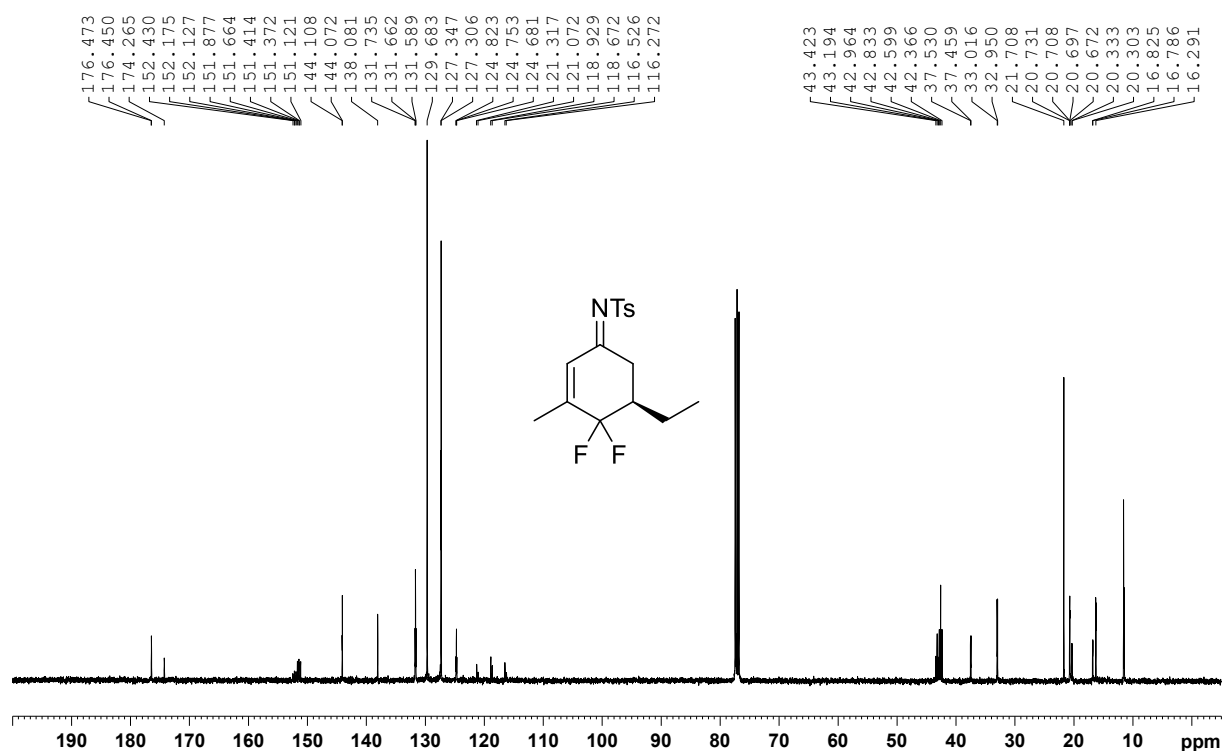
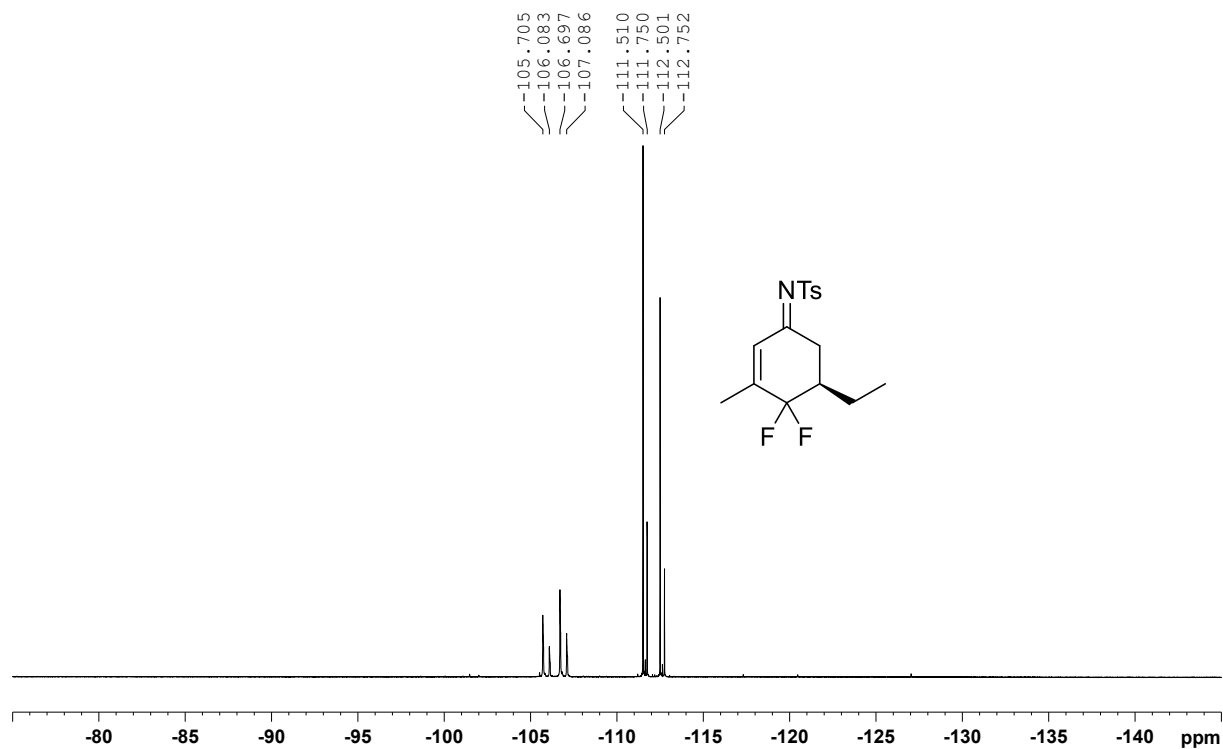
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 210 **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 211**

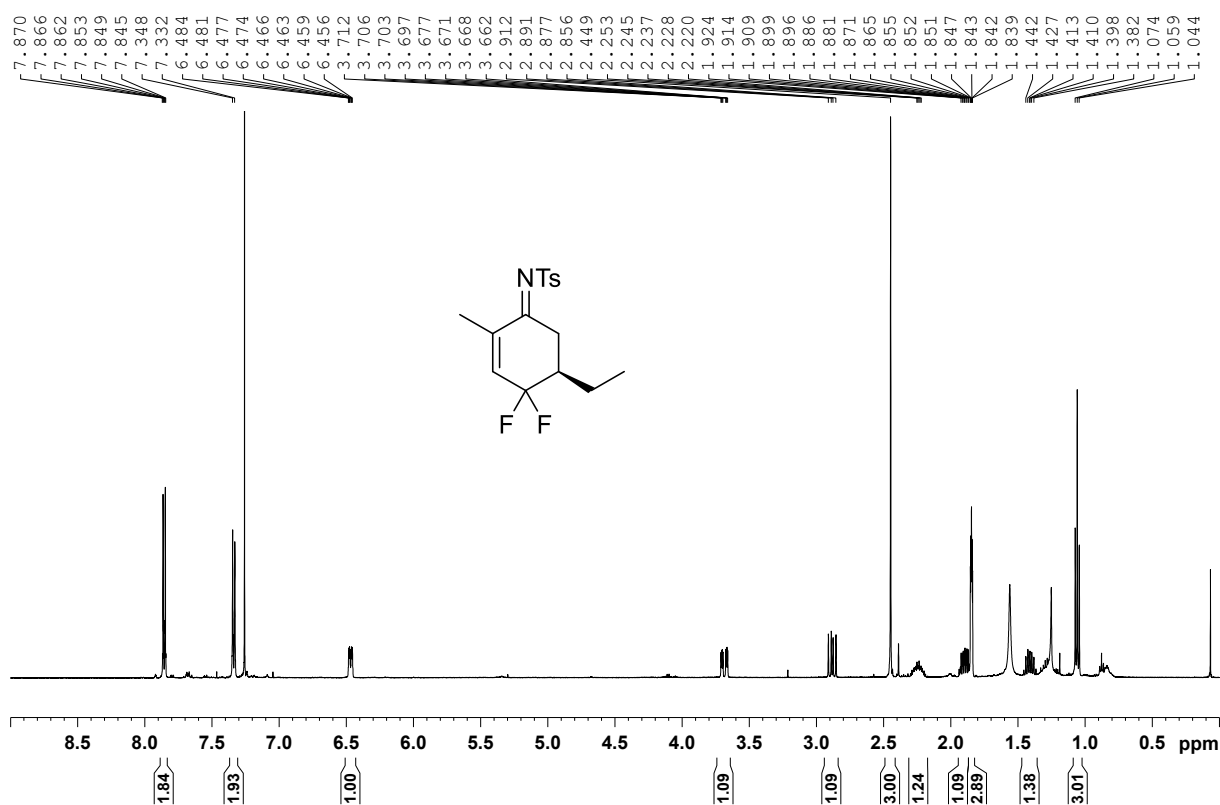
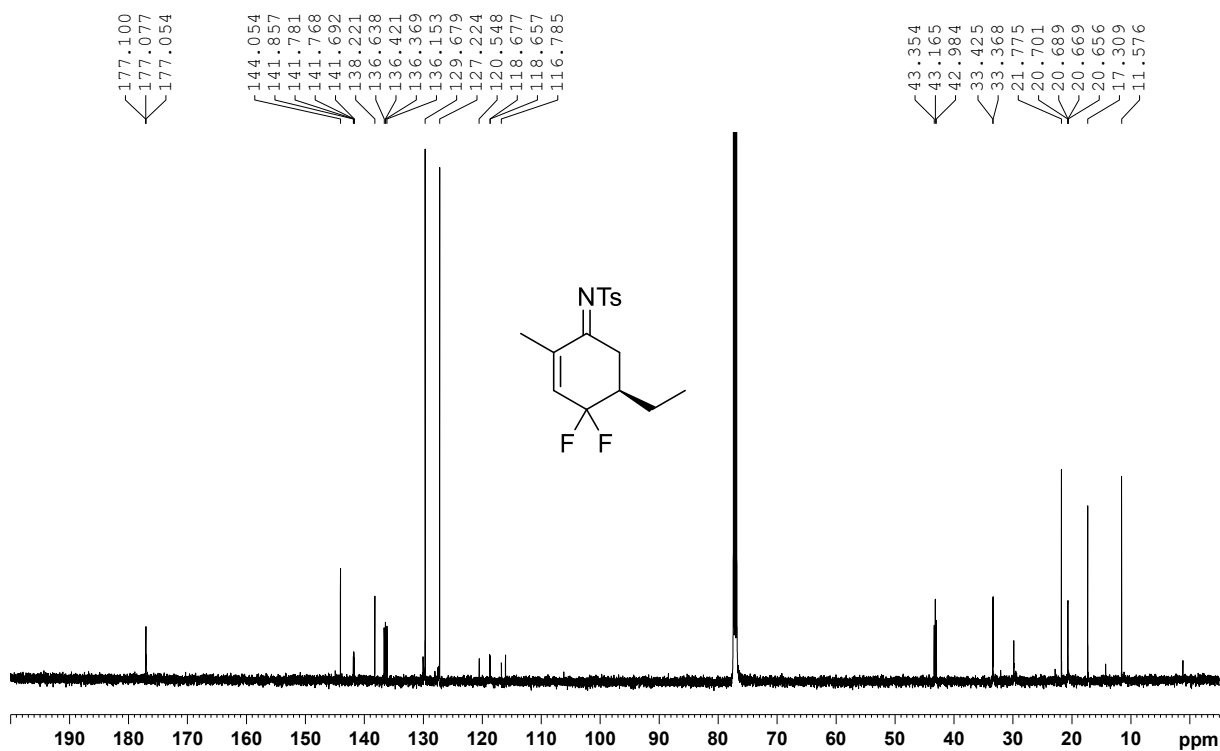
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung **211** ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **211**

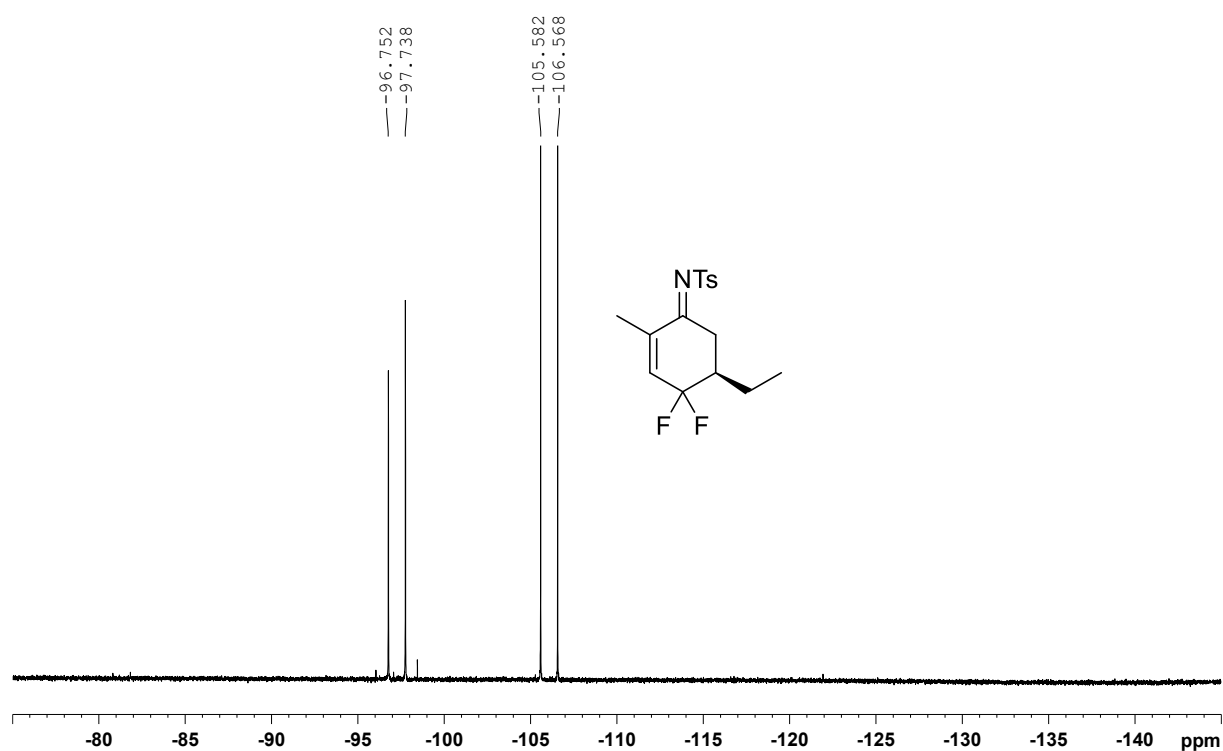
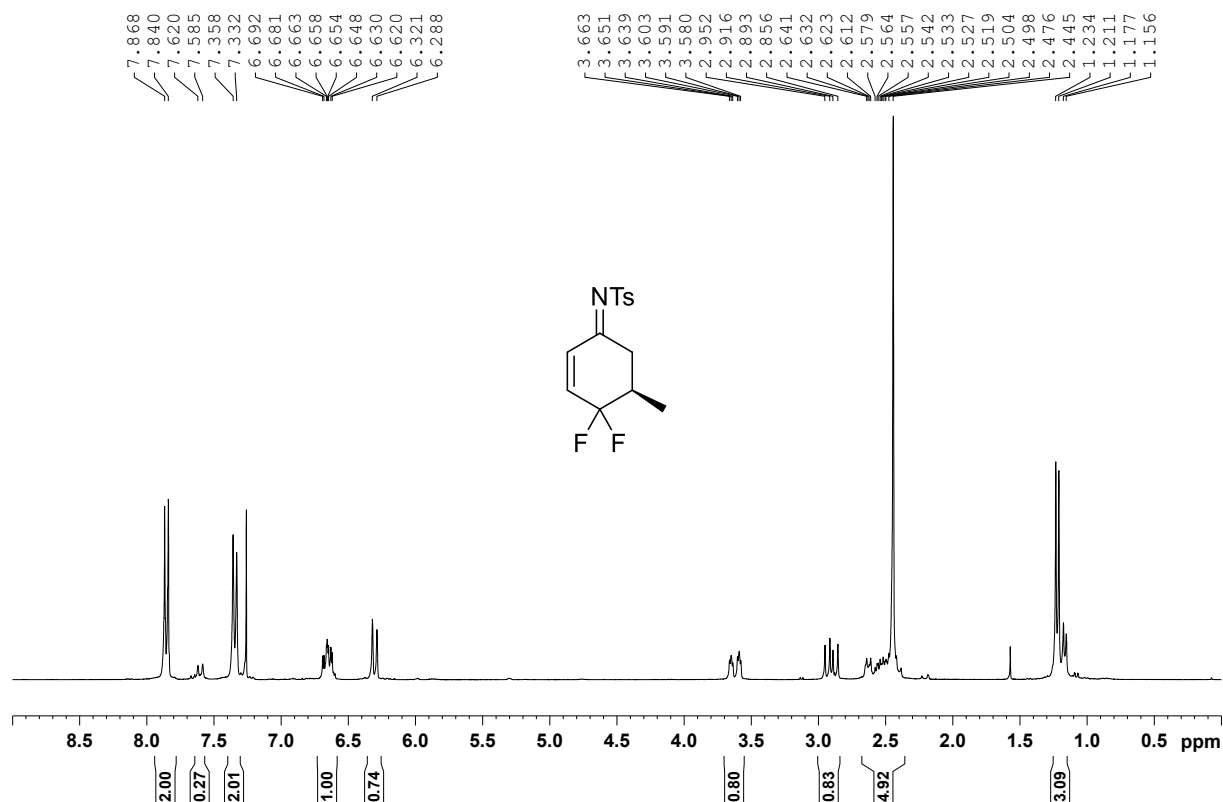
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 219**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 219**

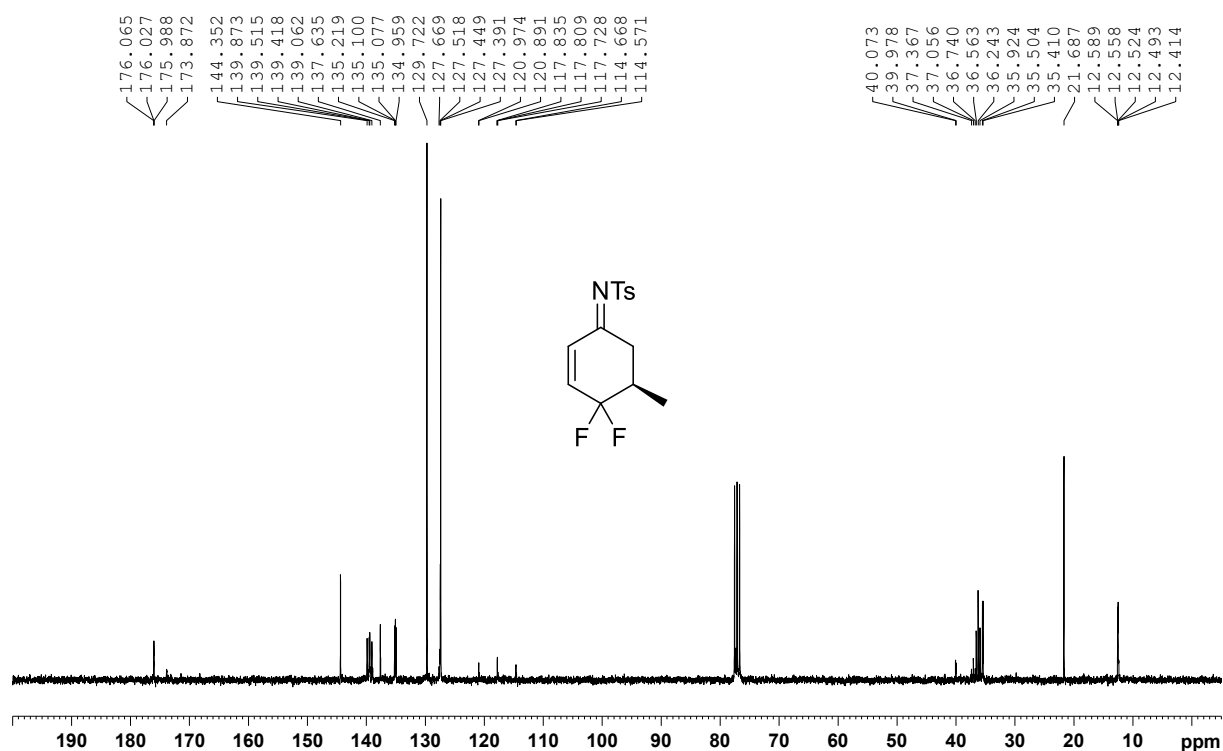
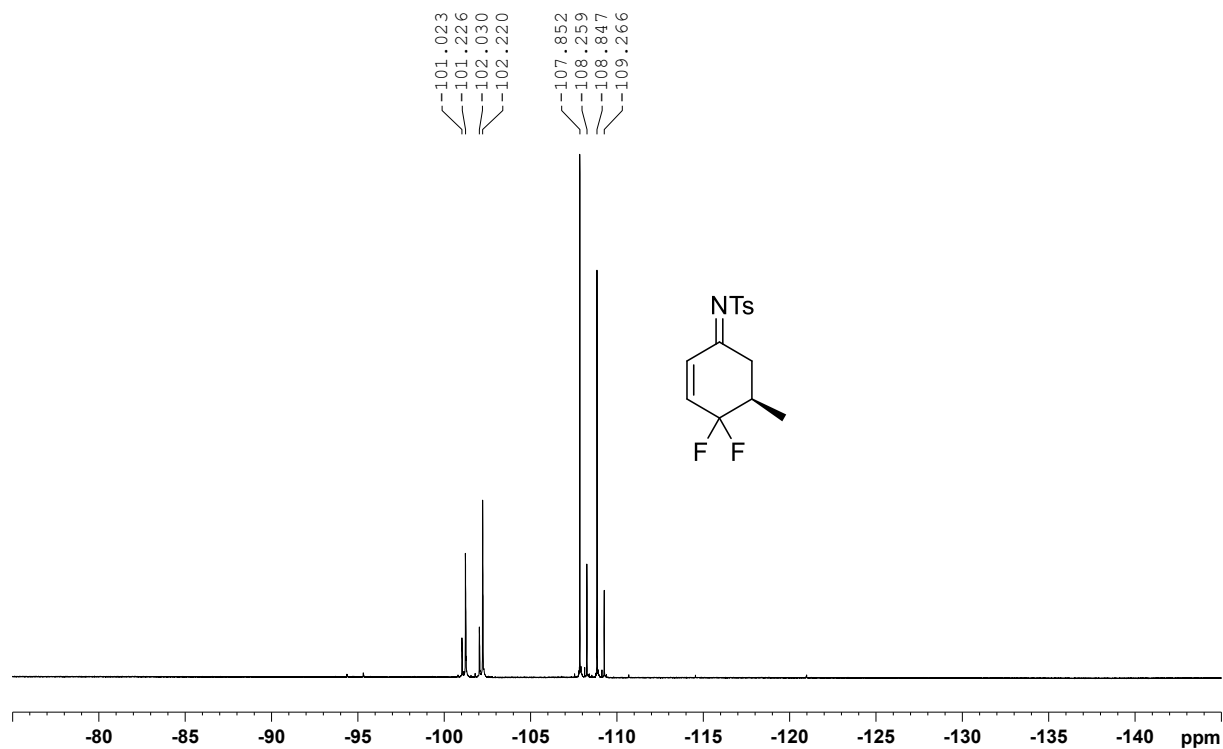
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 283**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 283**

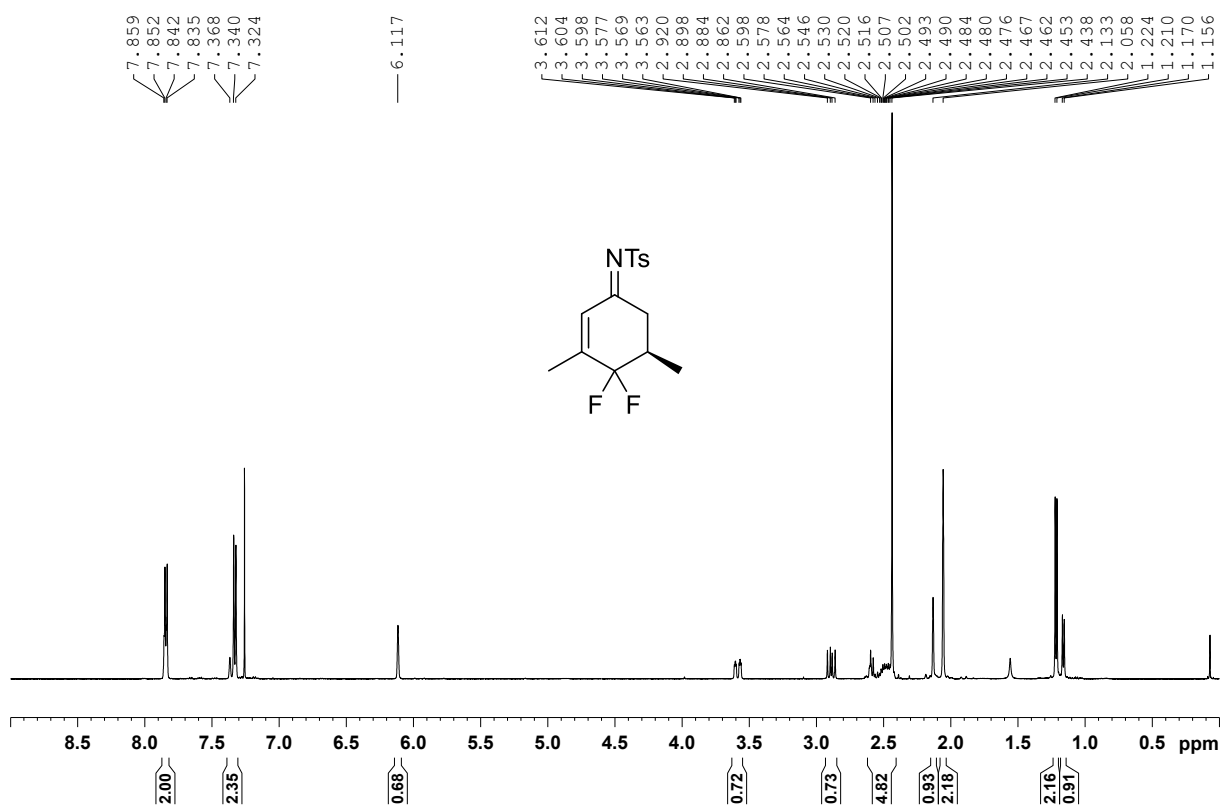
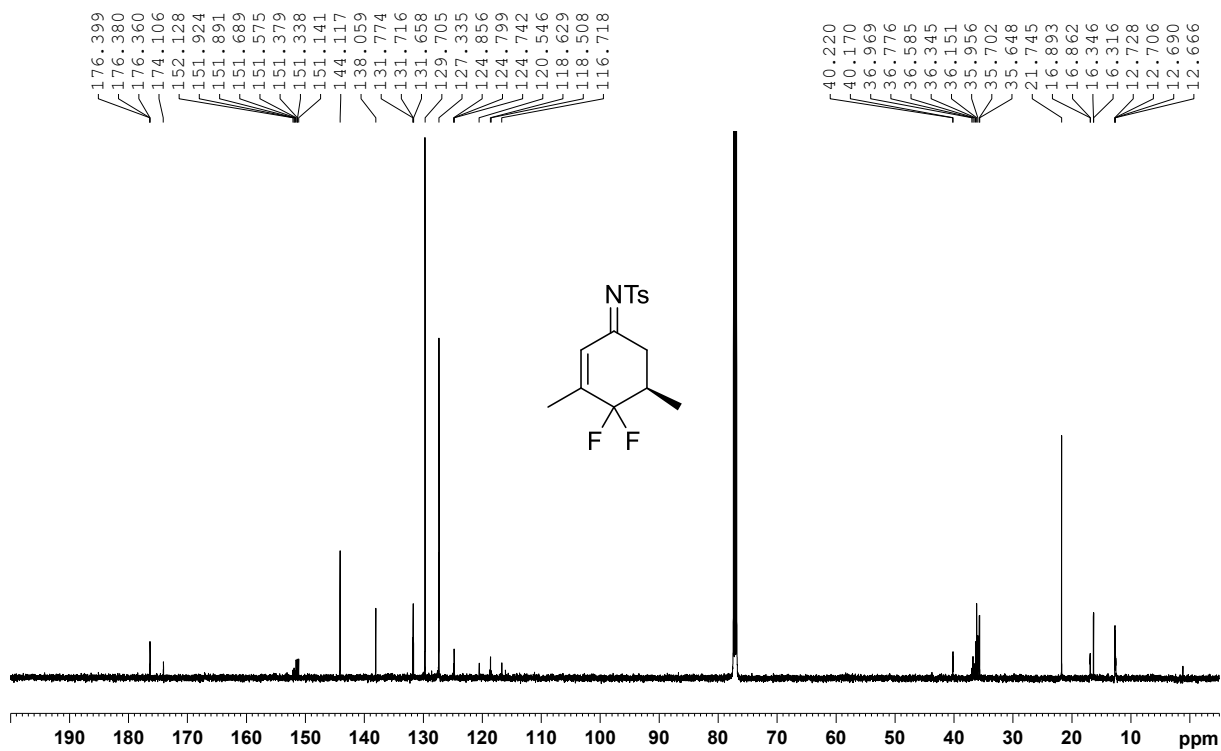
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 283 **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), Verbindung 296**

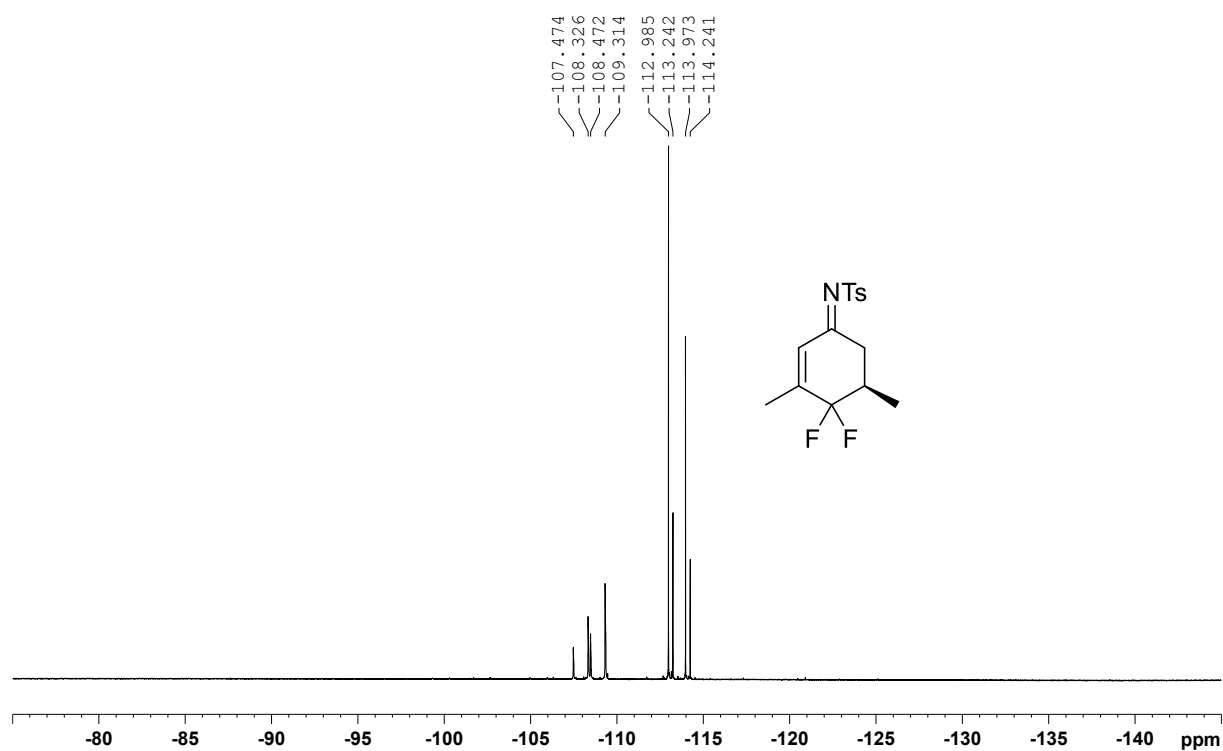
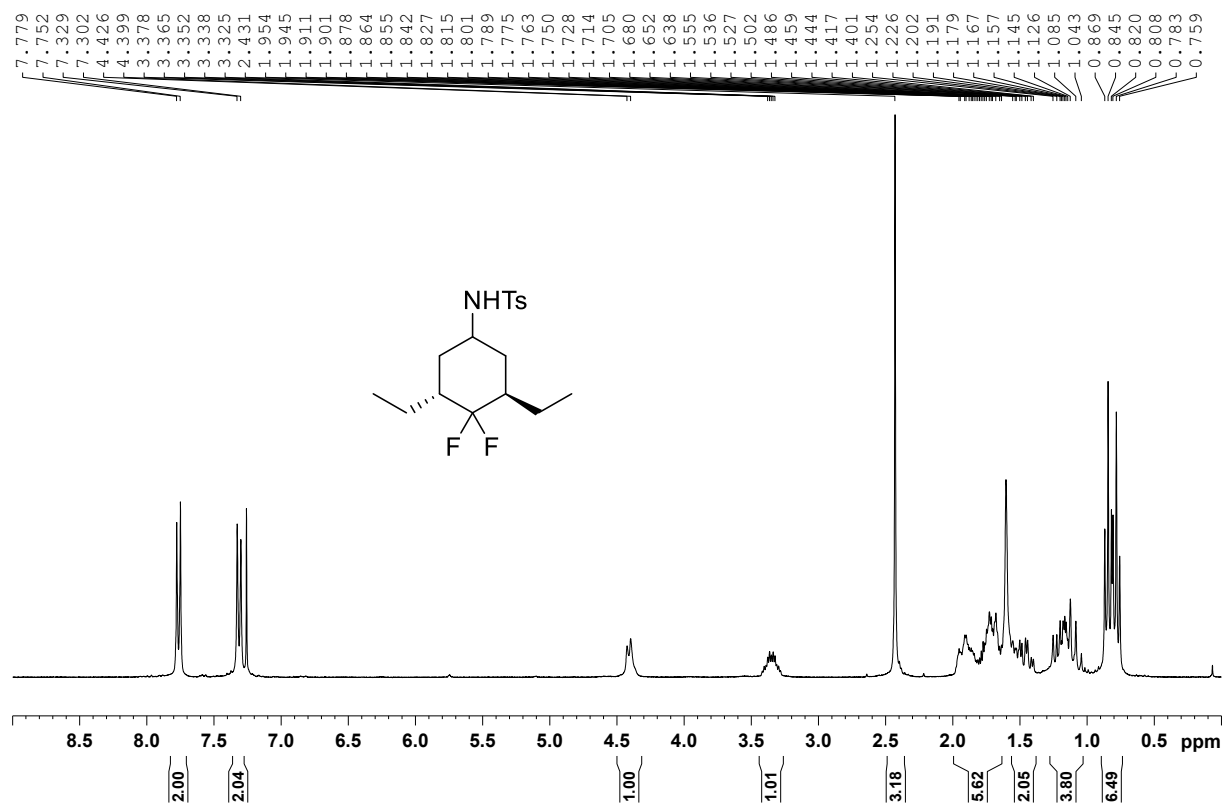
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), Verbindung 296 **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 296**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung (E)-300**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung (E)-300**

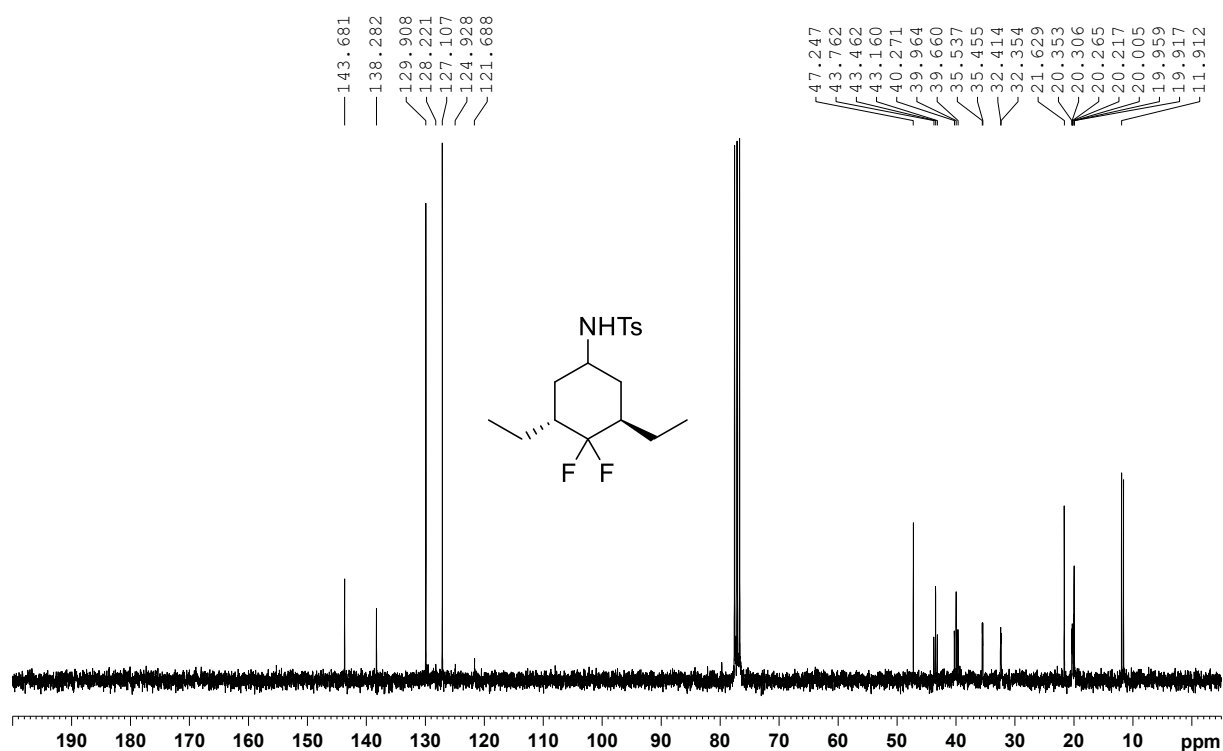
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung (E)-300 **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 312**

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung 312 **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 312**

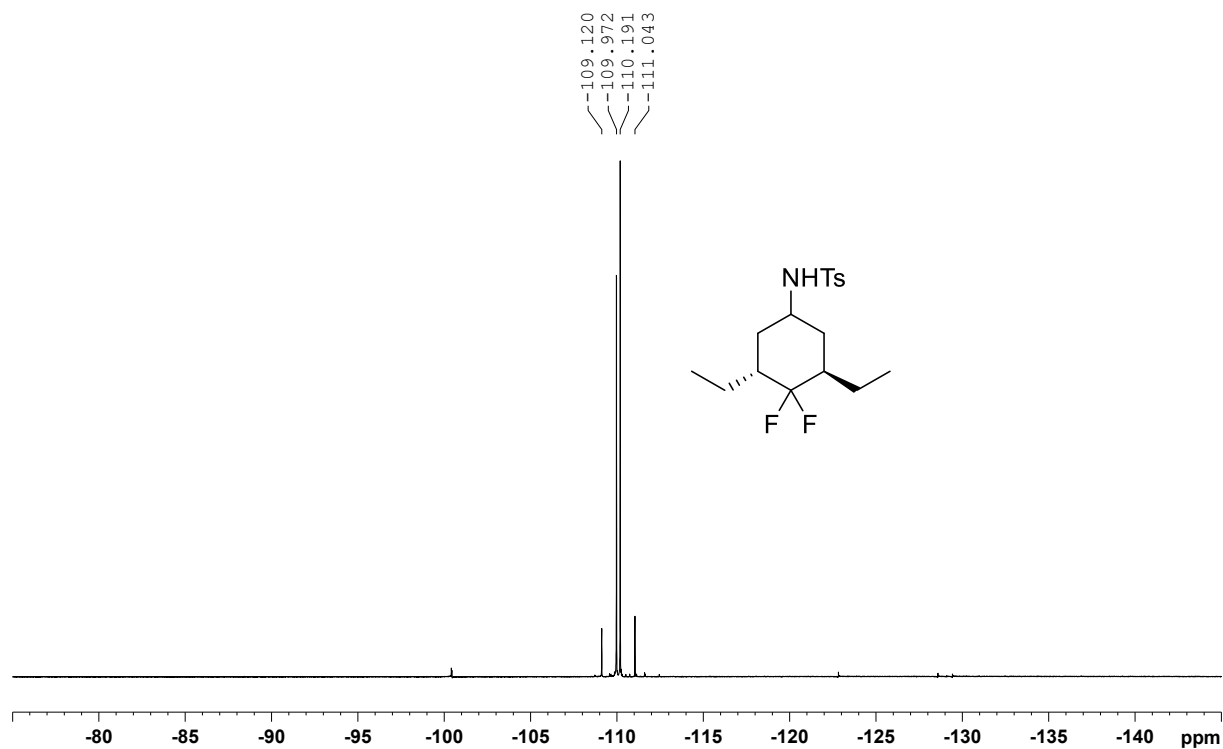
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 314**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 314**

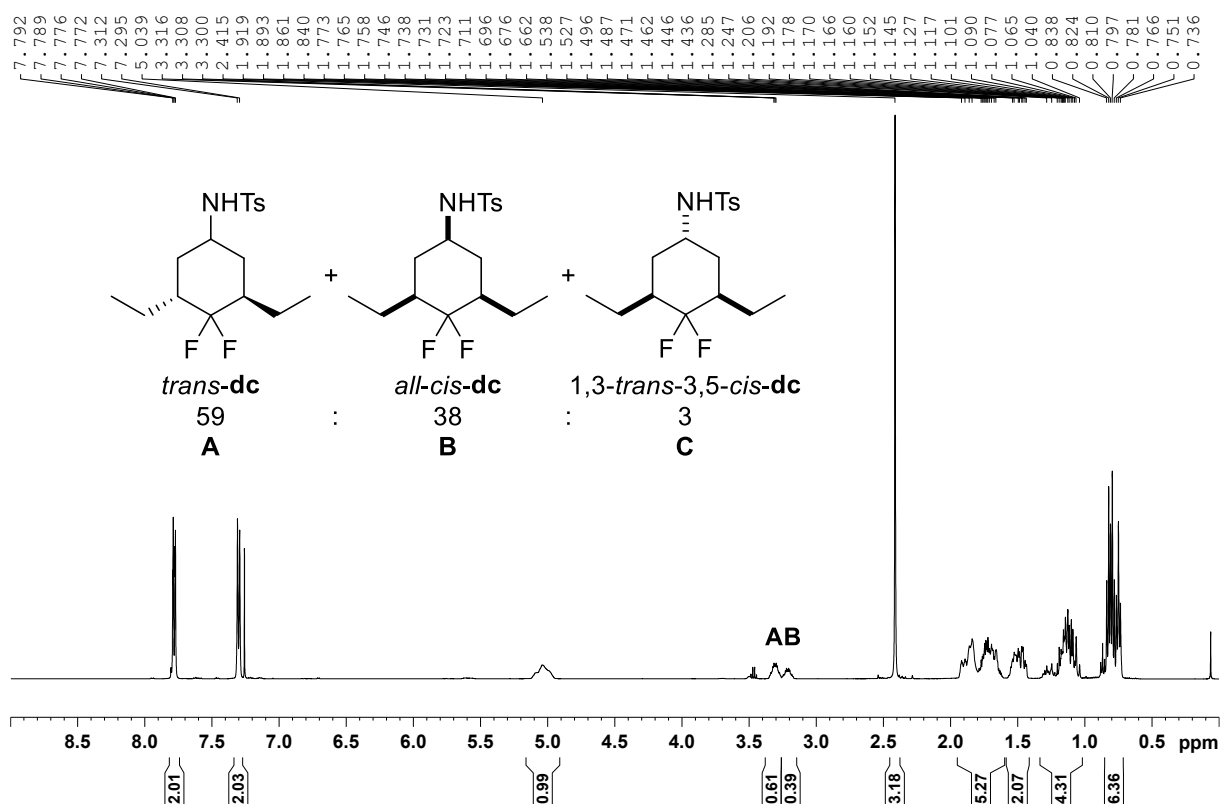
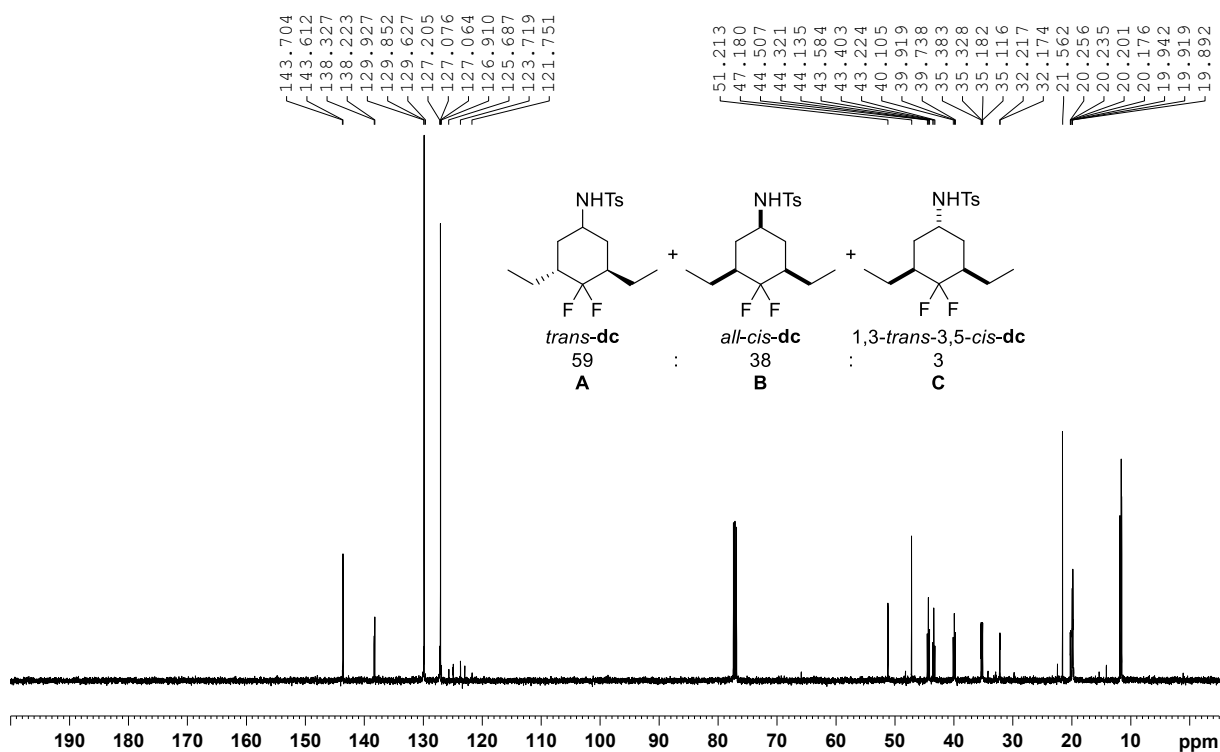
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **314** **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung *trans*-**342****

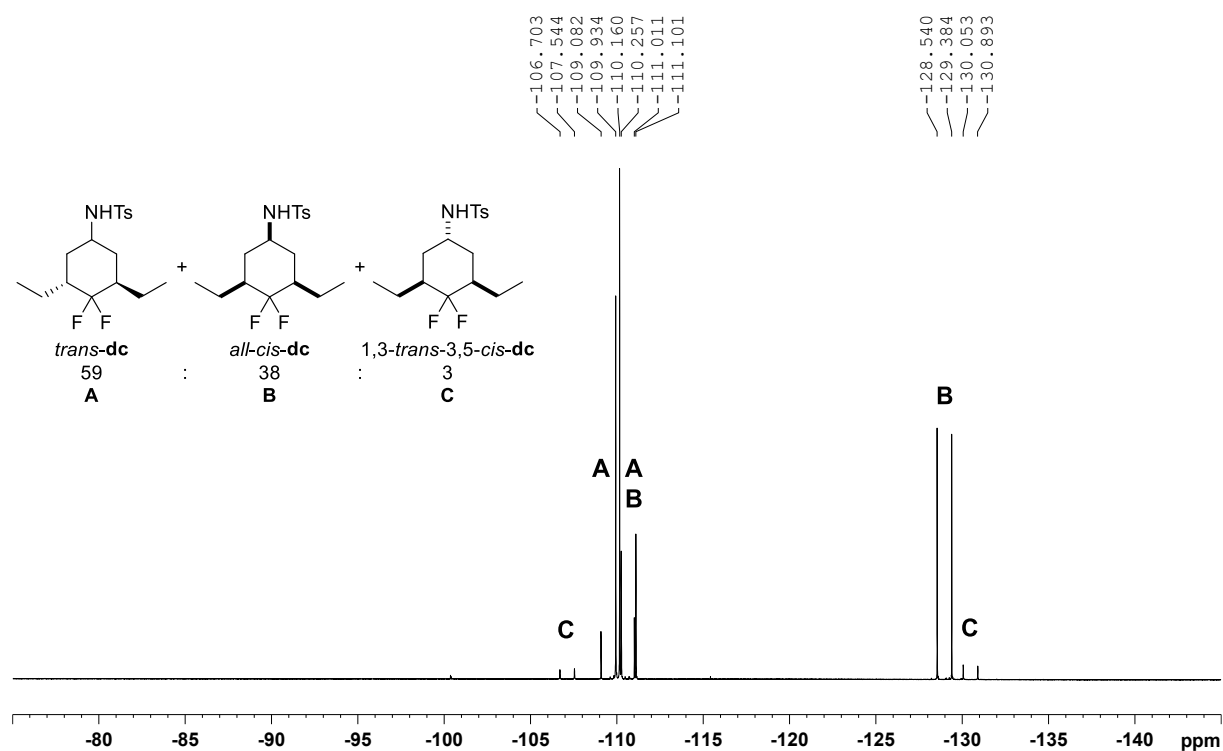
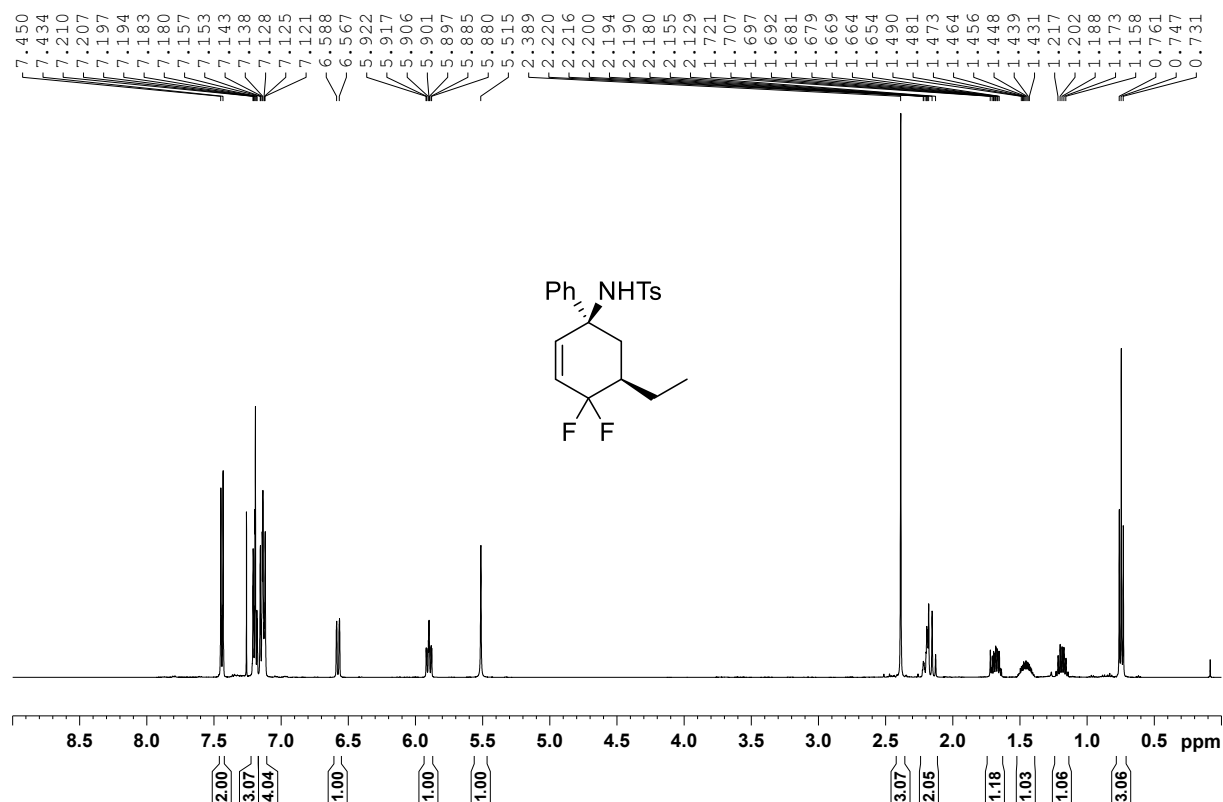
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung *trans*-342

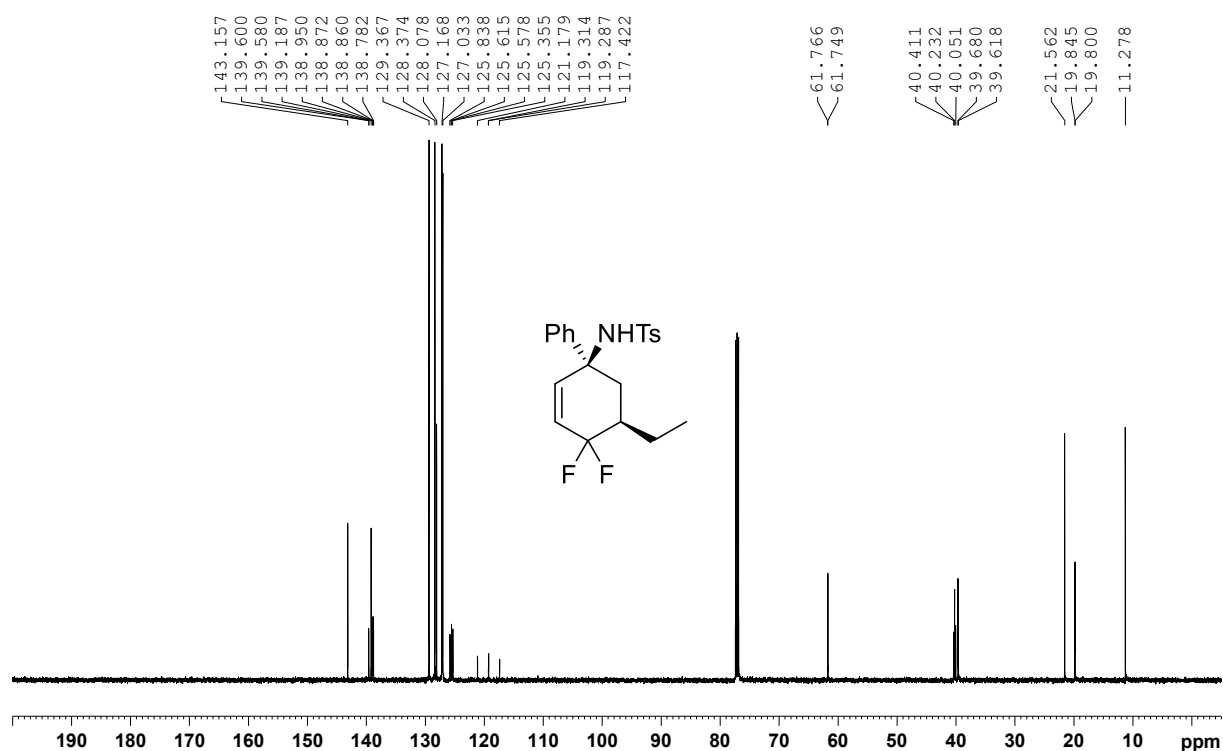
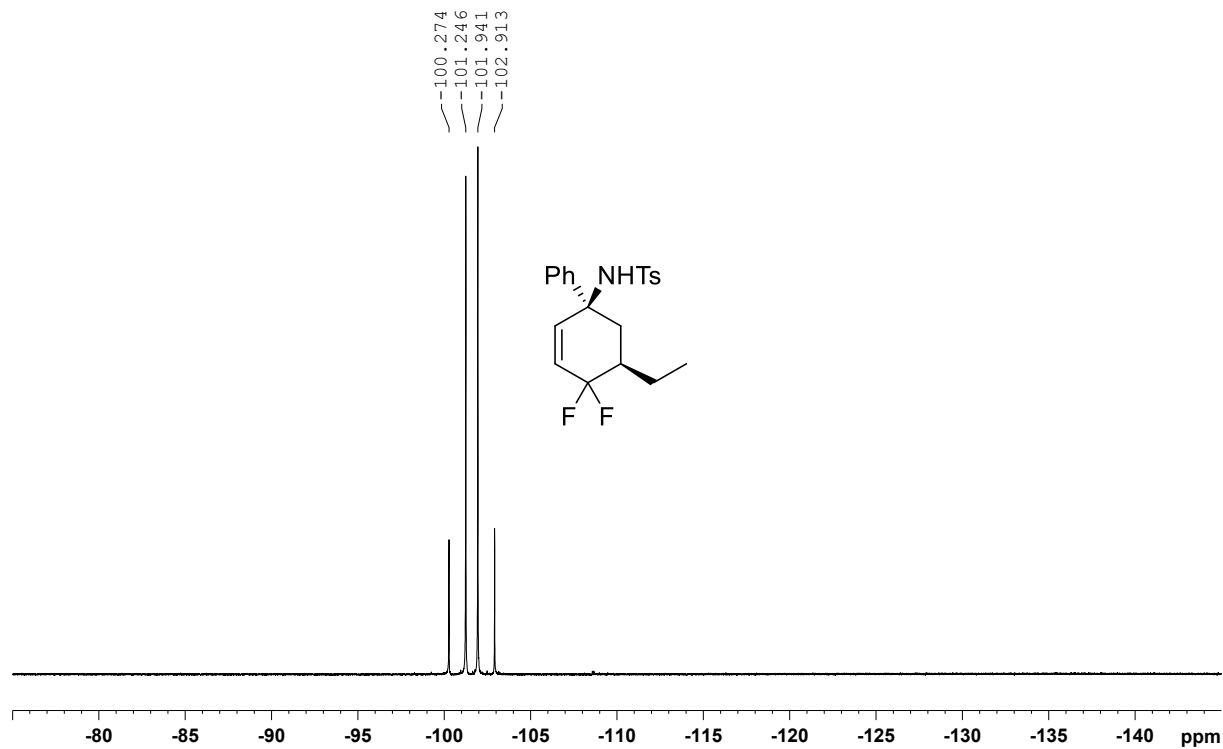


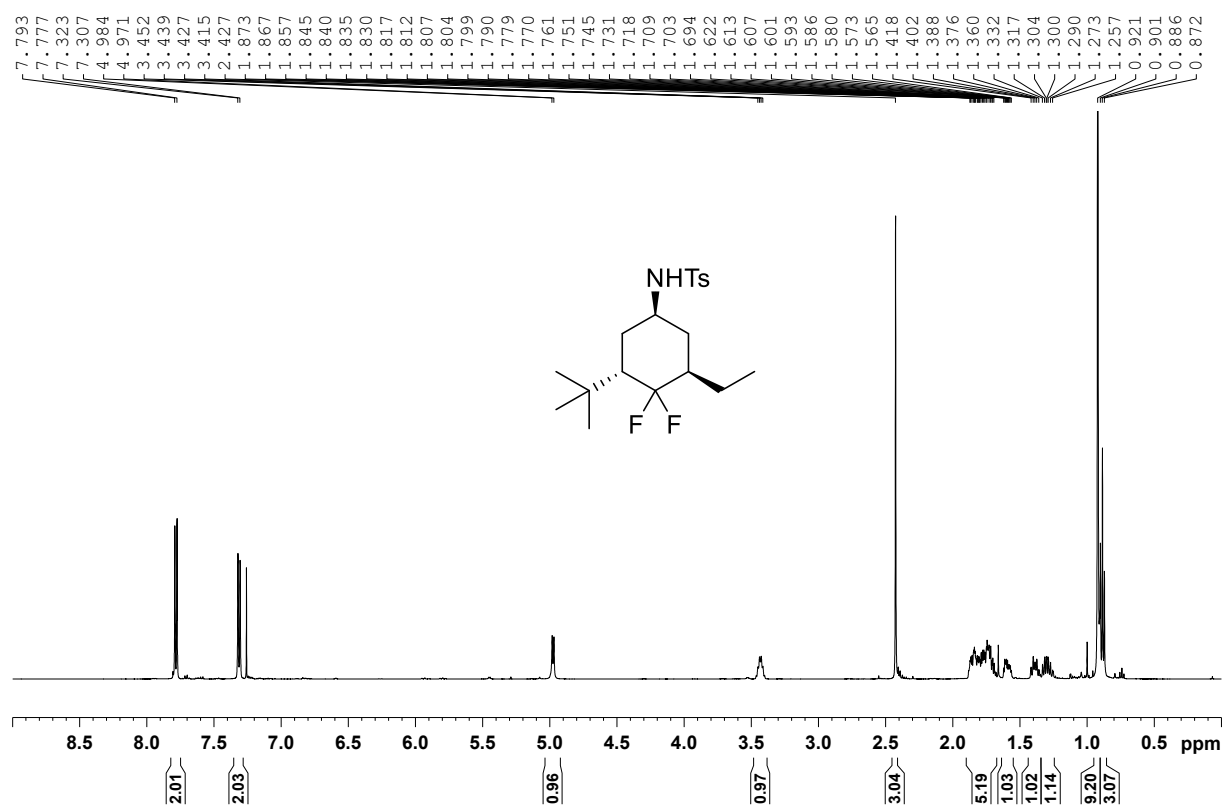
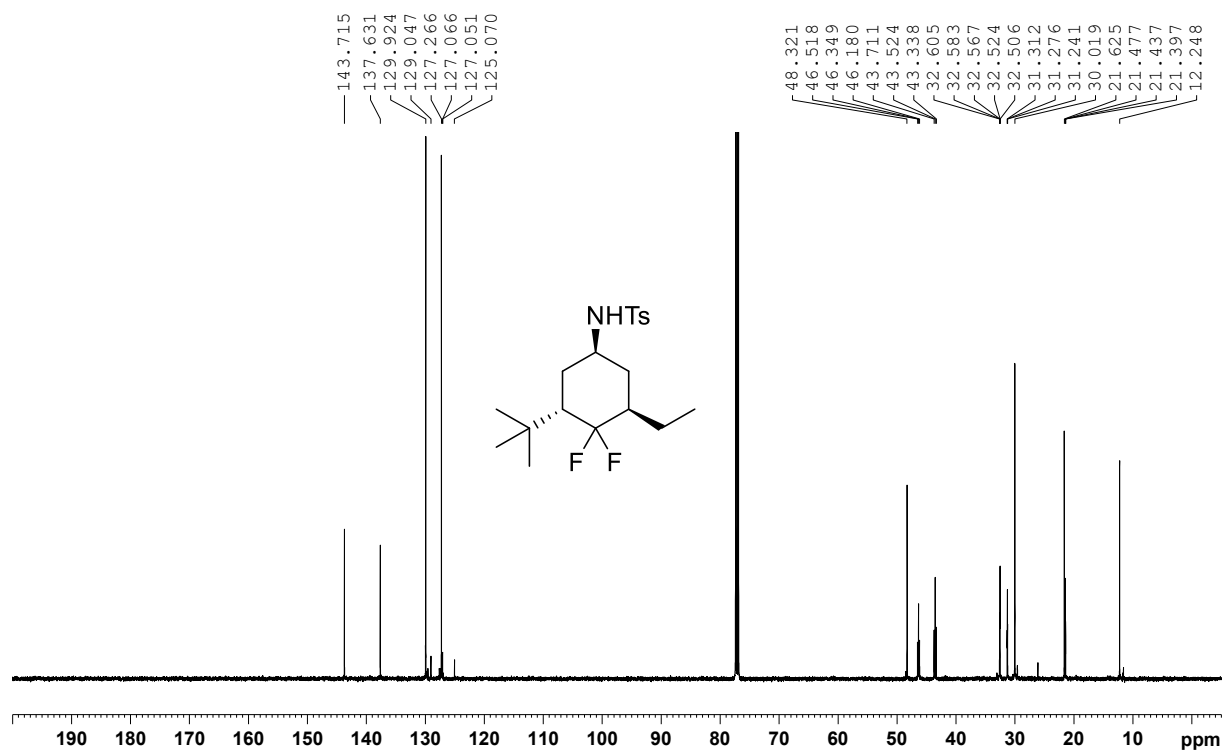
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung *trans*-342

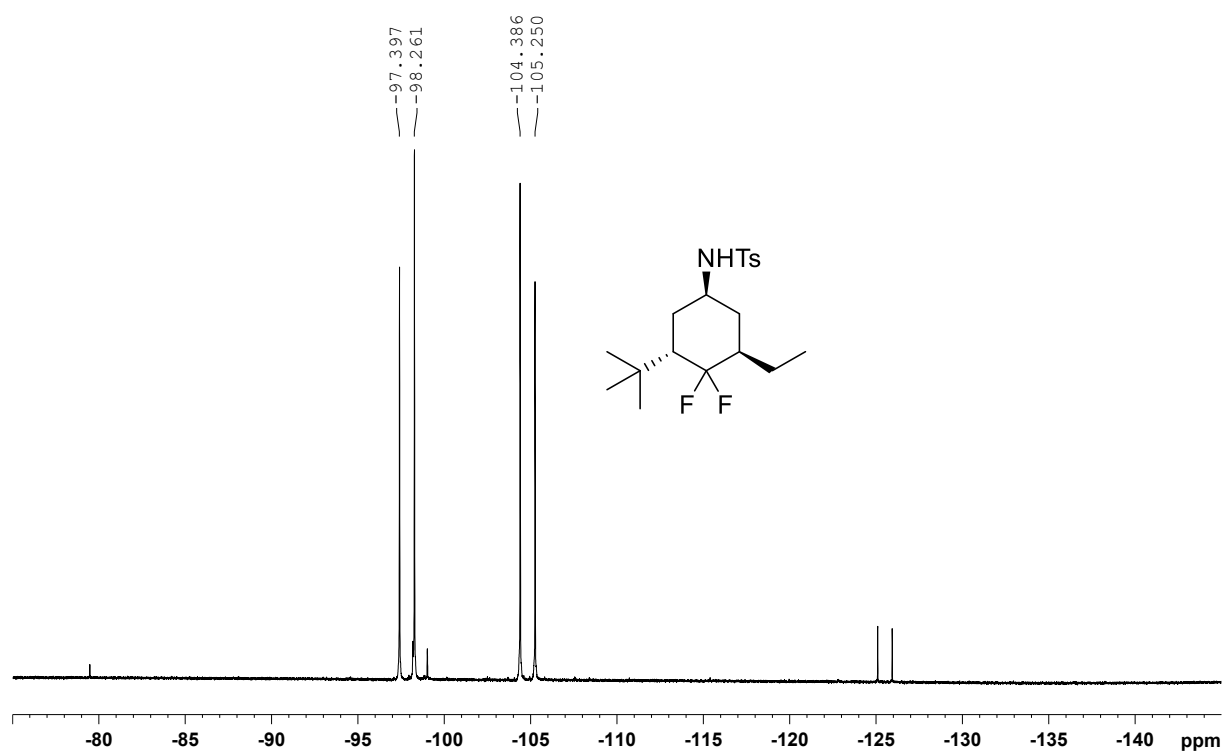
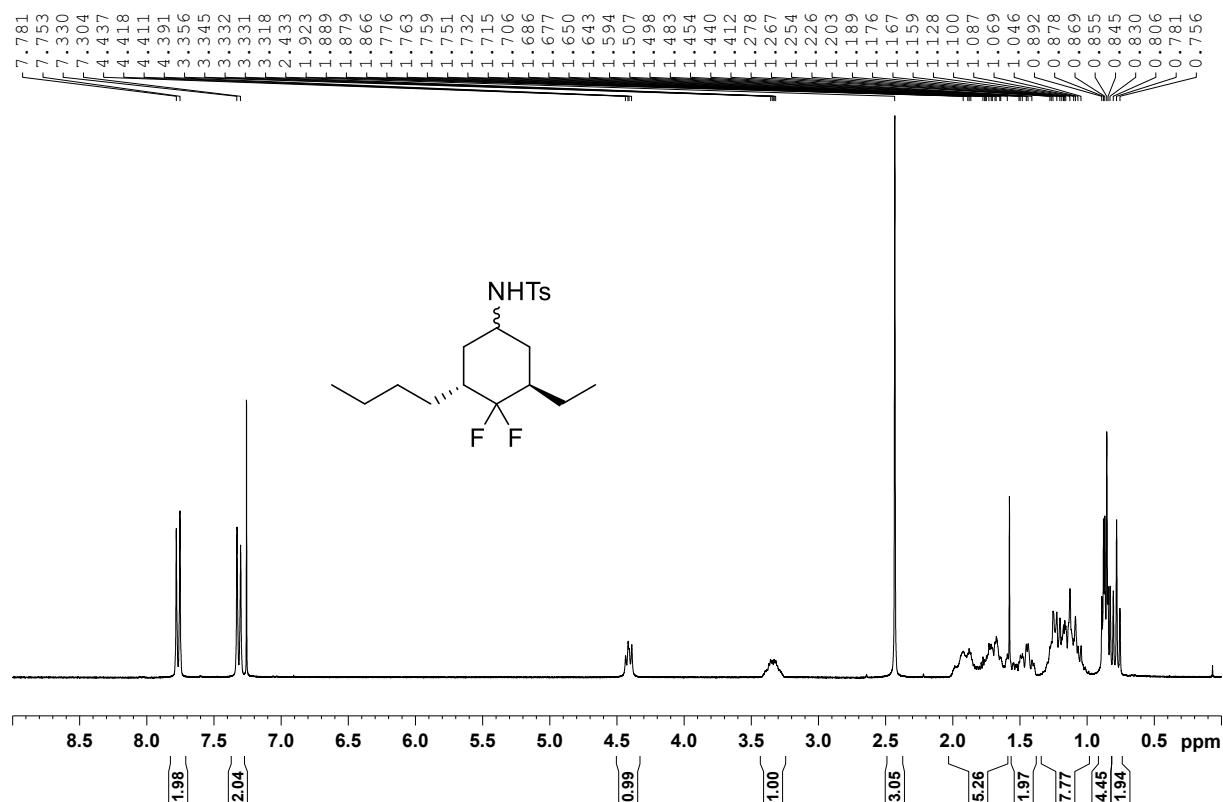


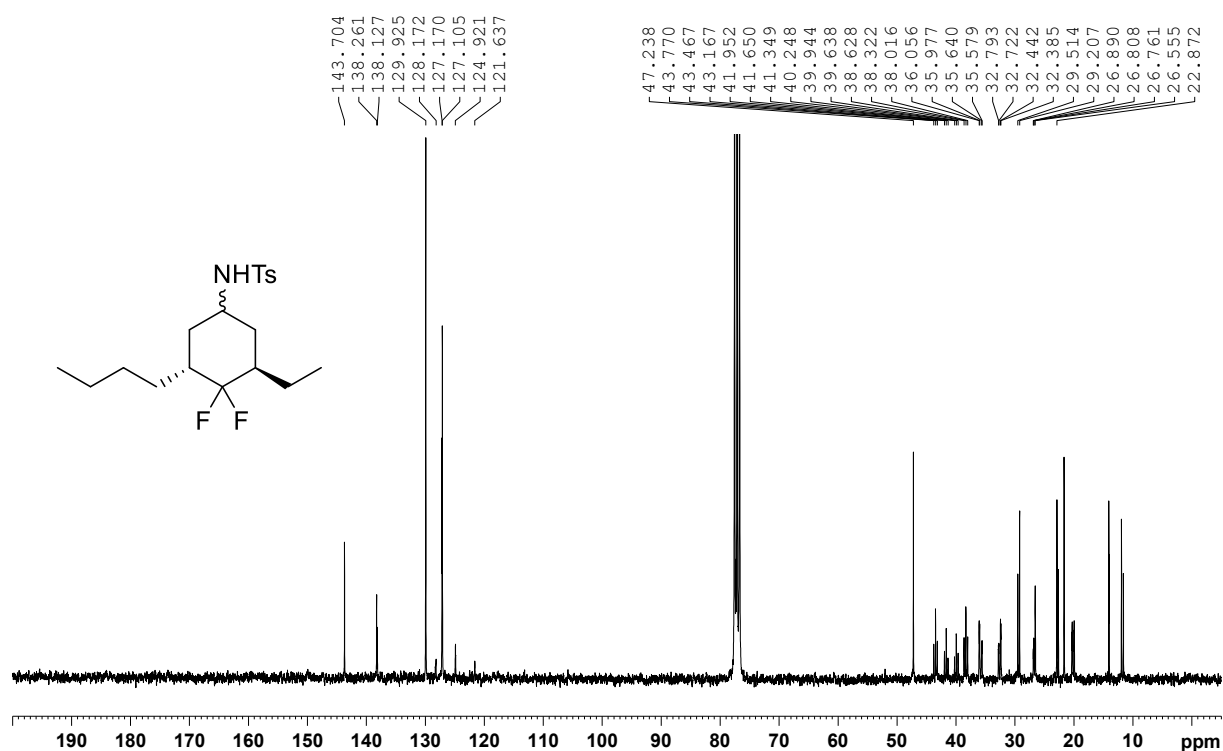
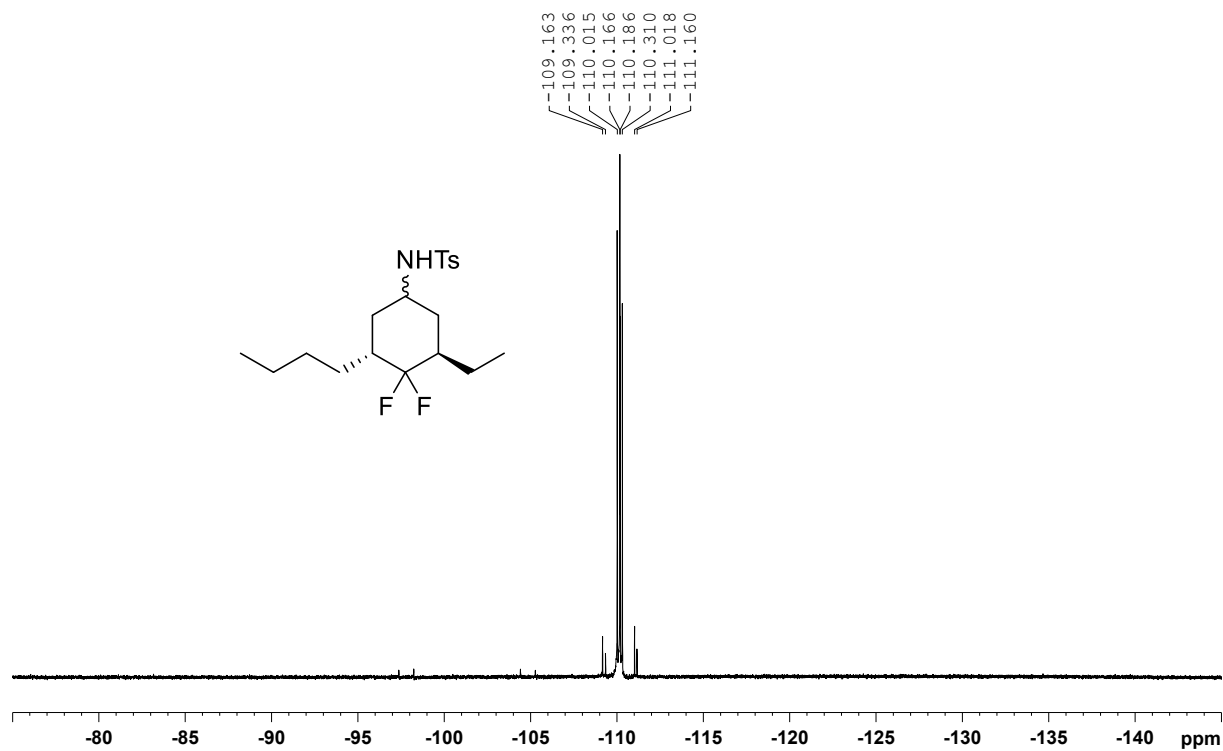
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 342**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 342**

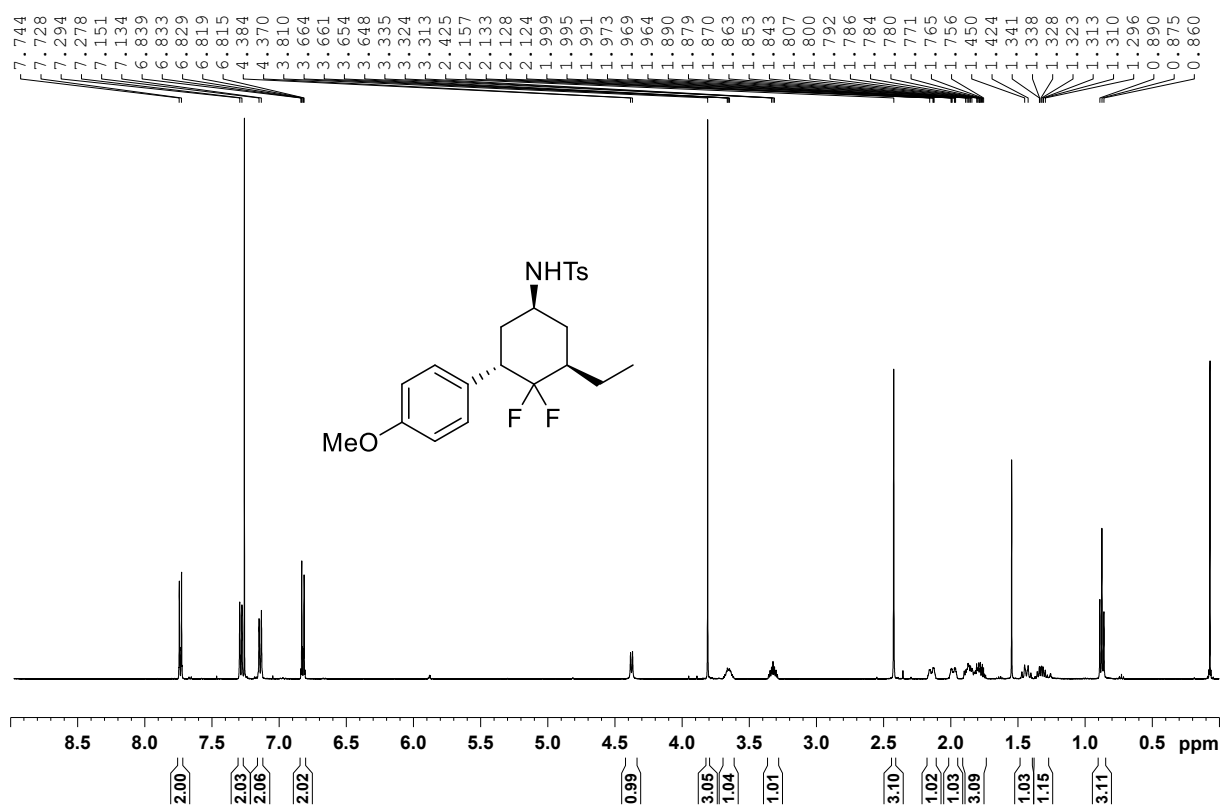
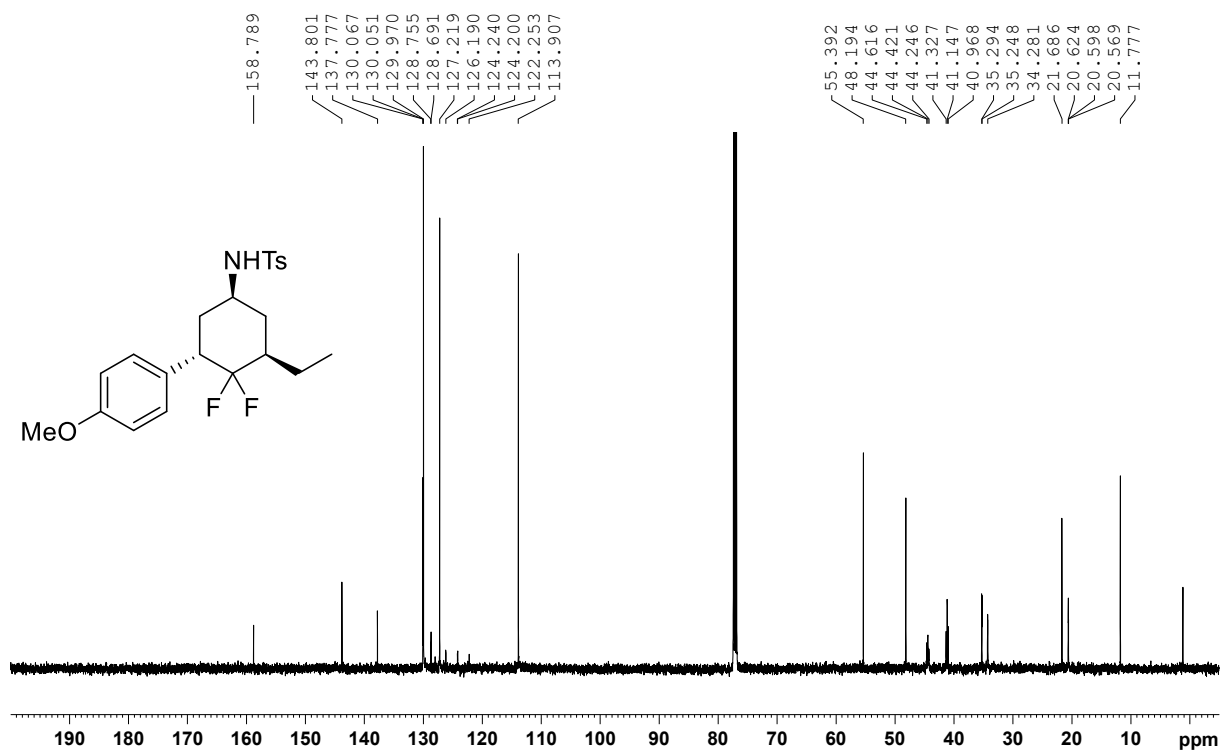
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , Verbindung **342)** **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , Verbindung *cis*-**345**)**

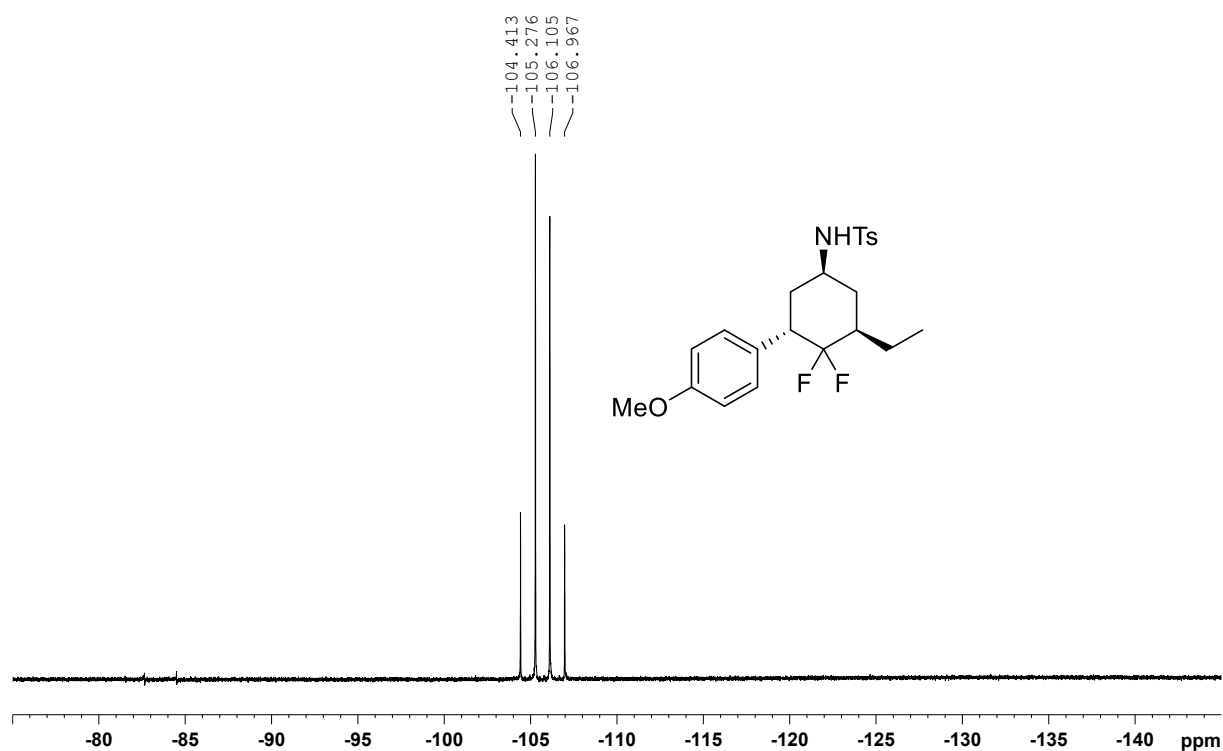
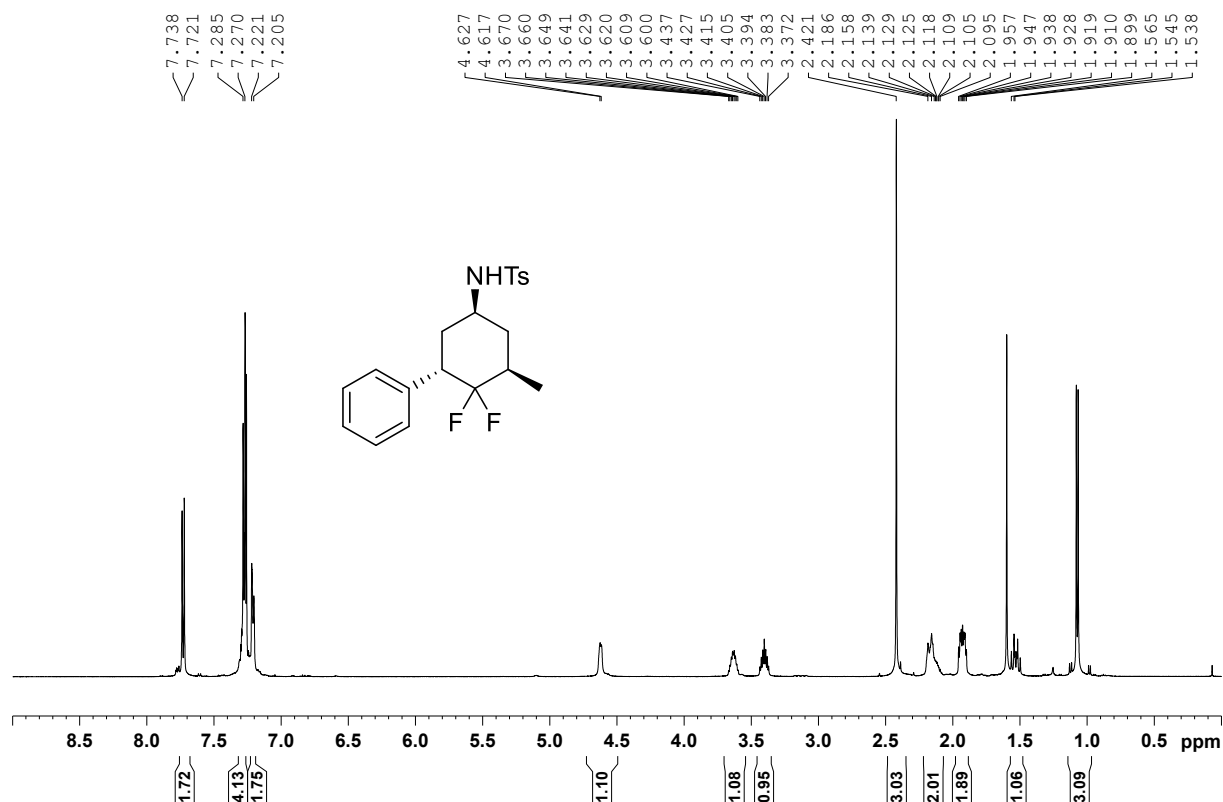
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-345 ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-345

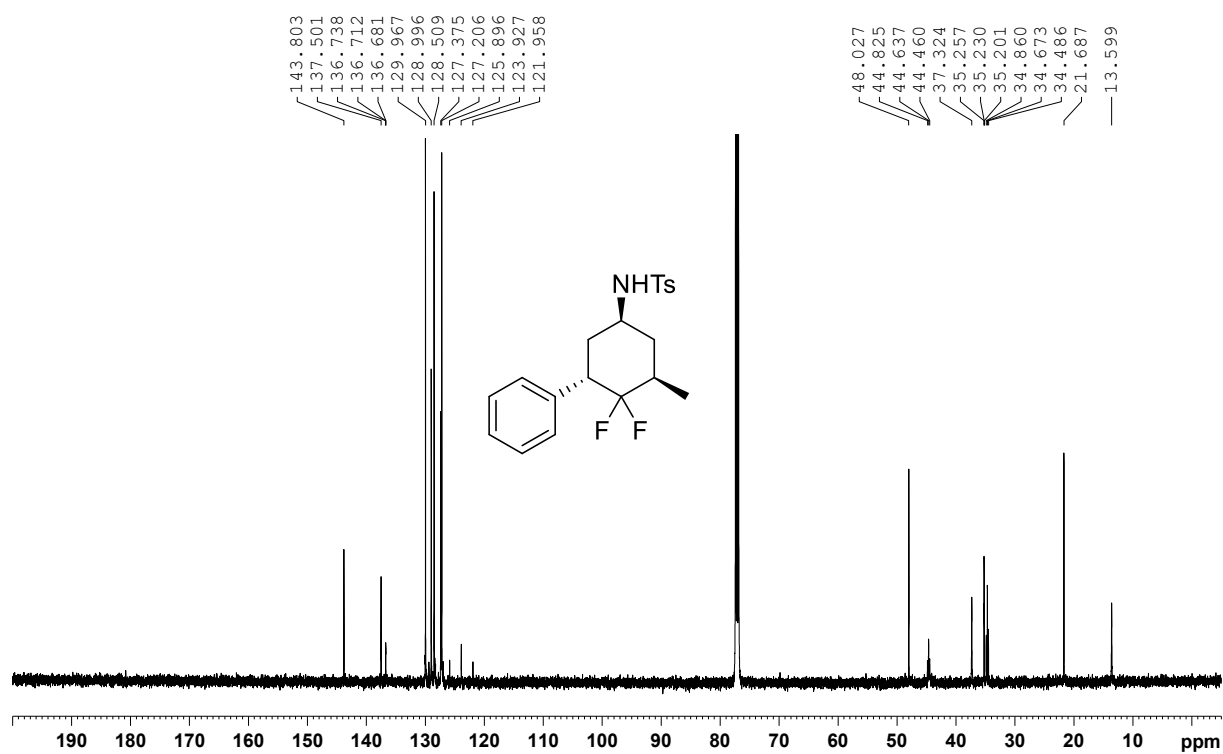
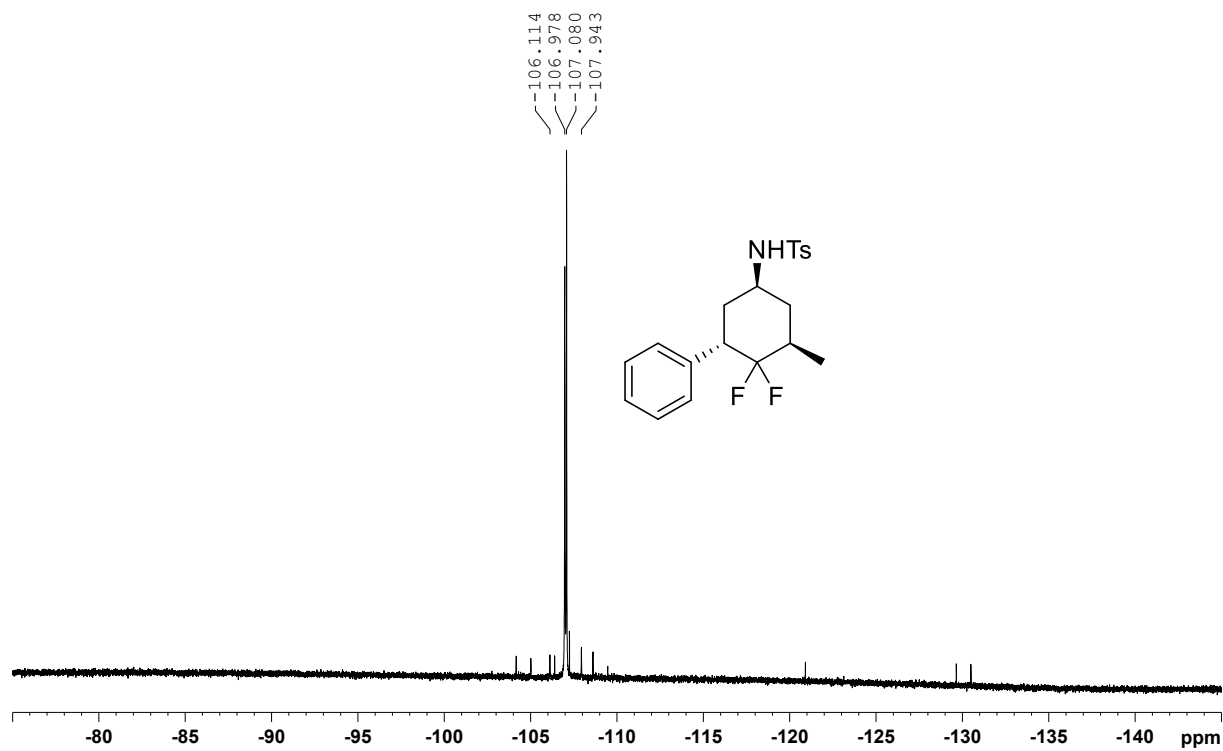
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung 374 **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung 374**

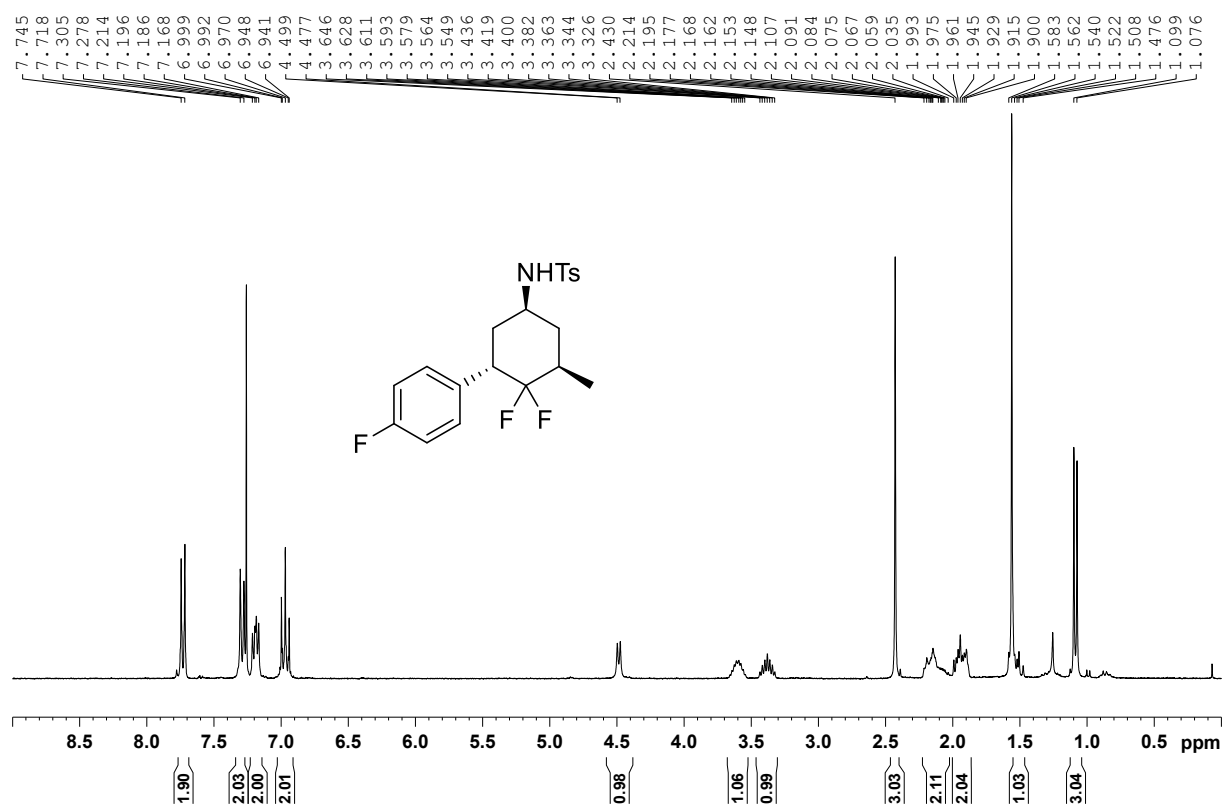
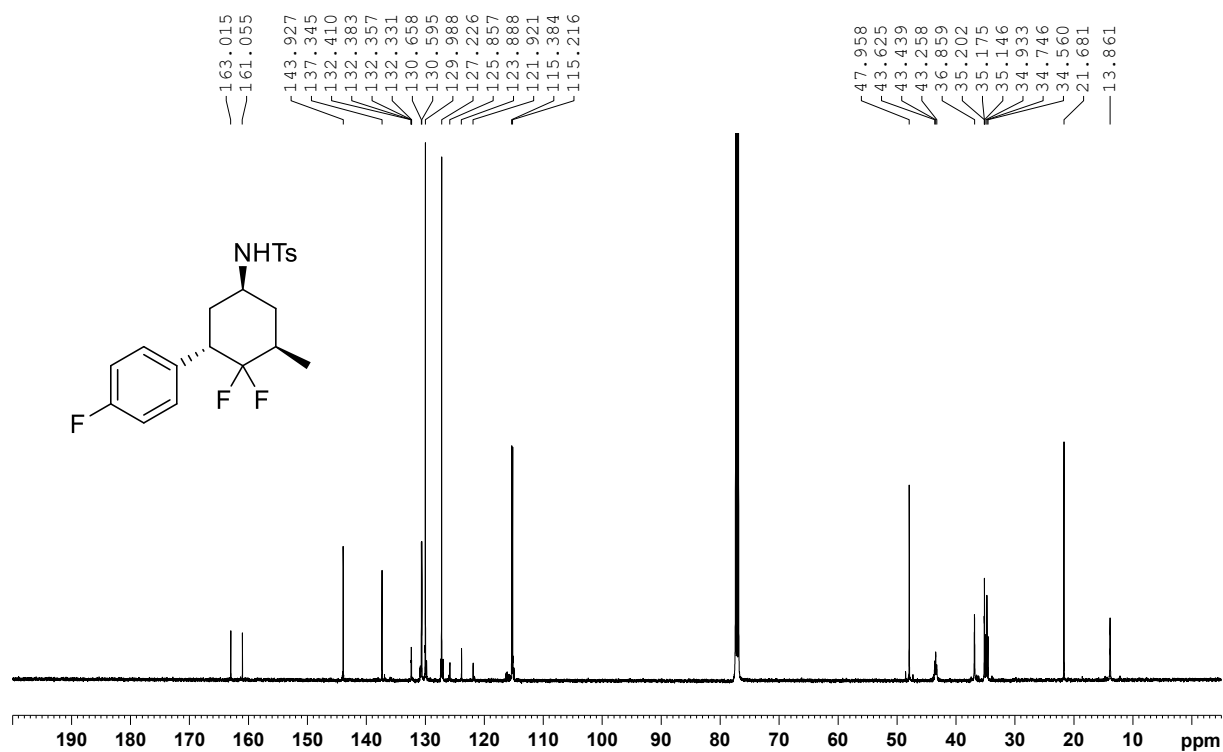
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 374 **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), Verbindung 377**

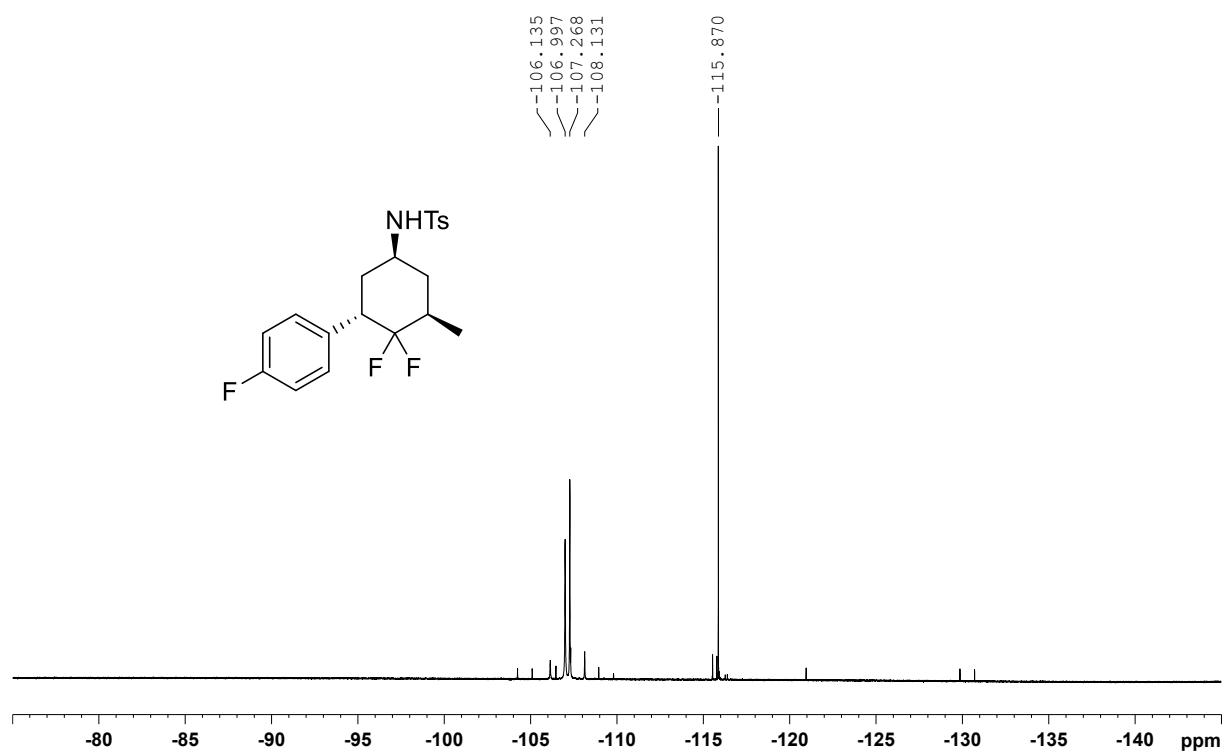
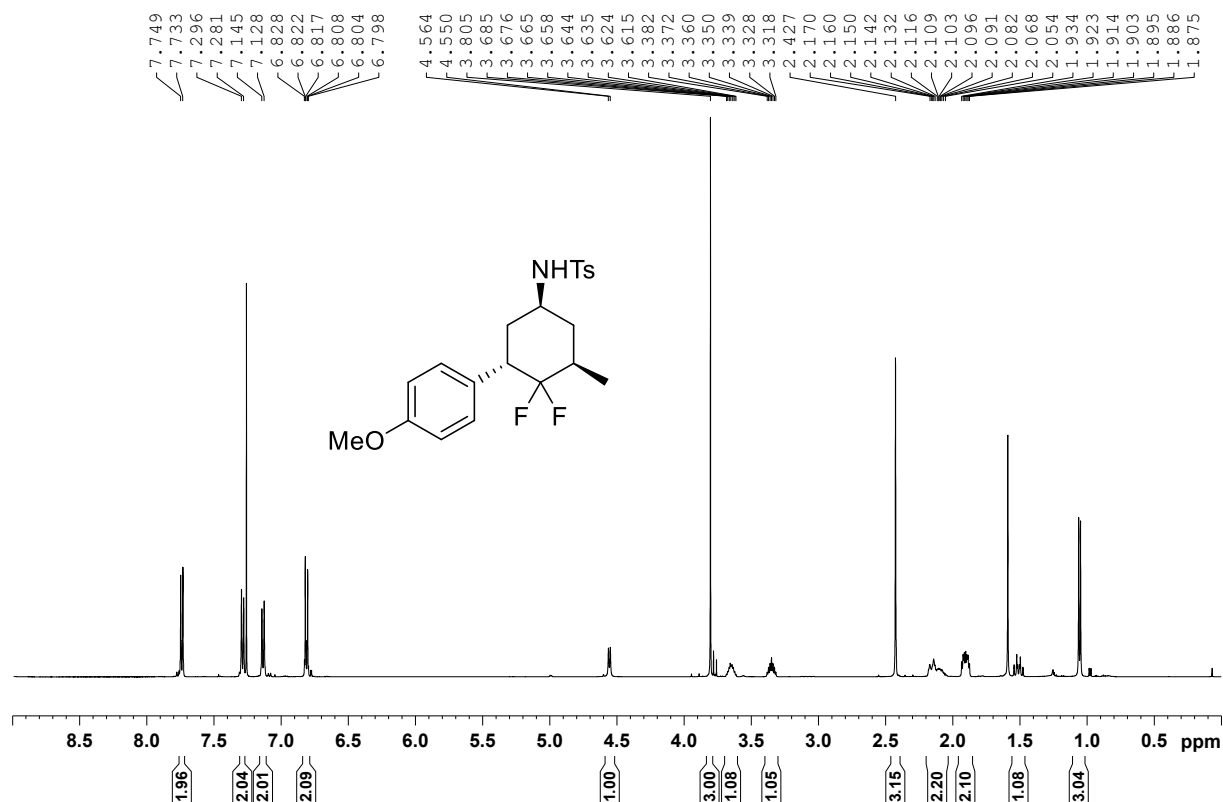
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung **377** ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **377**

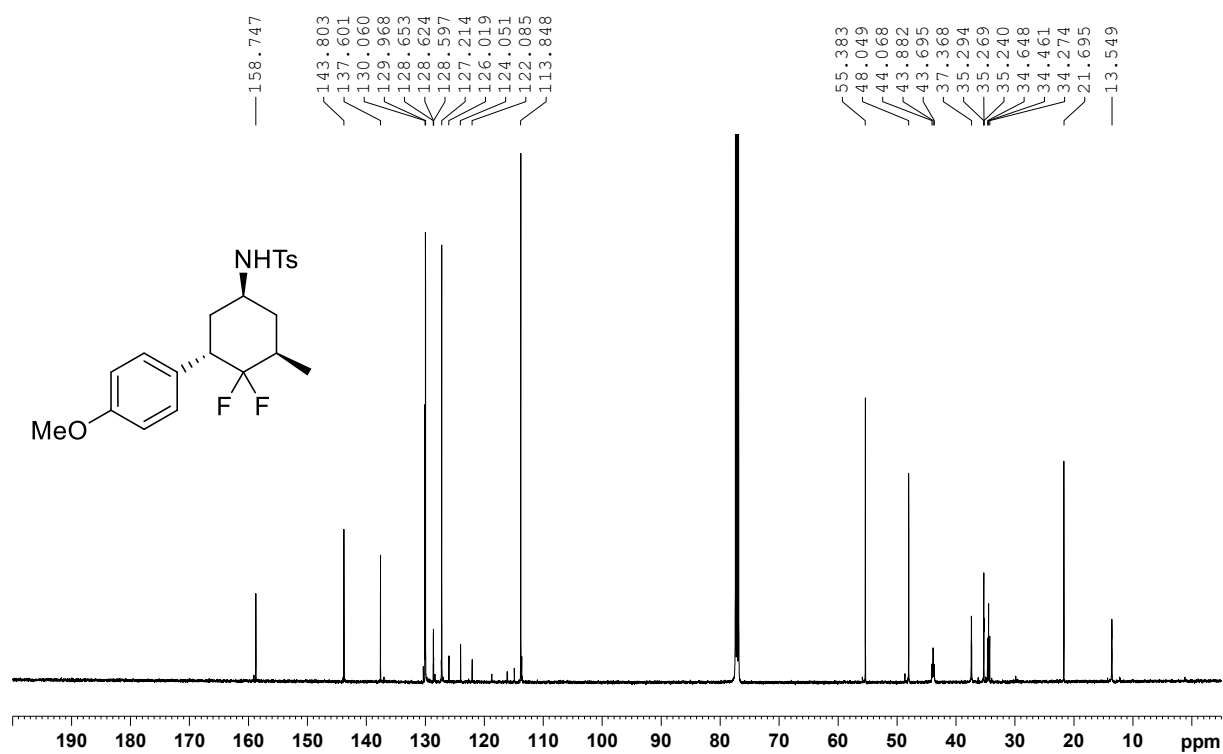
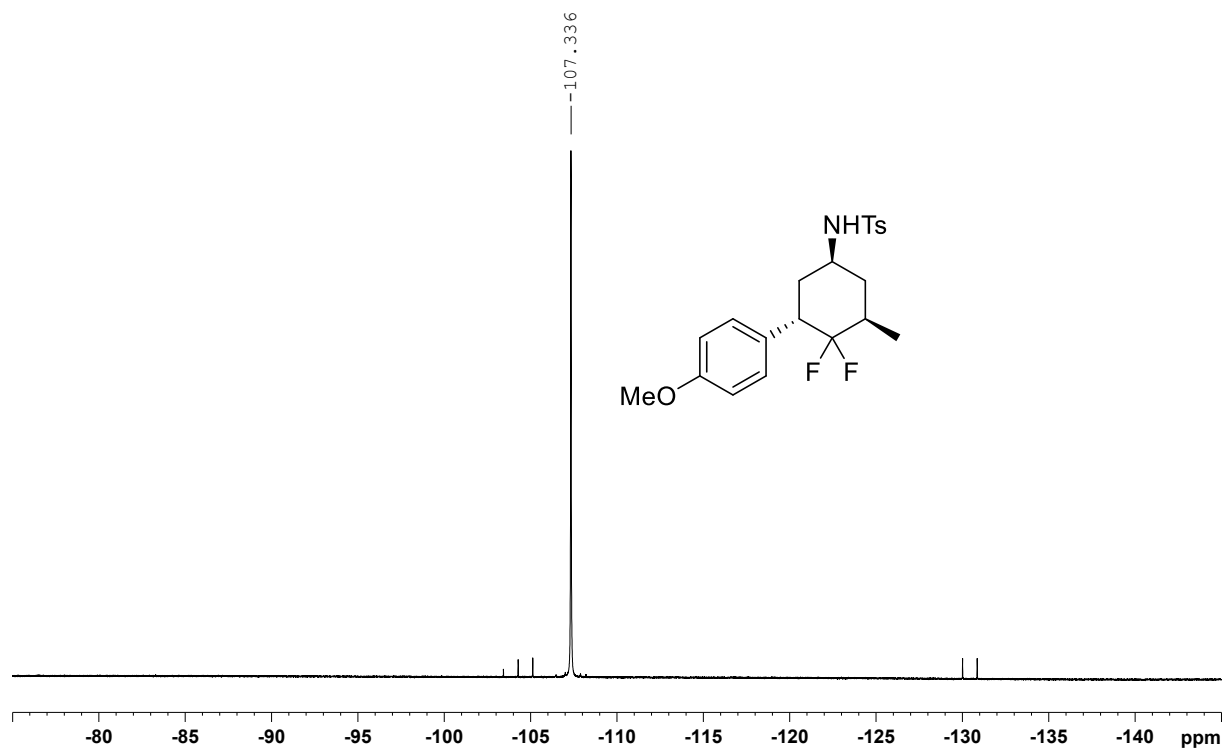
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 354**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 354**

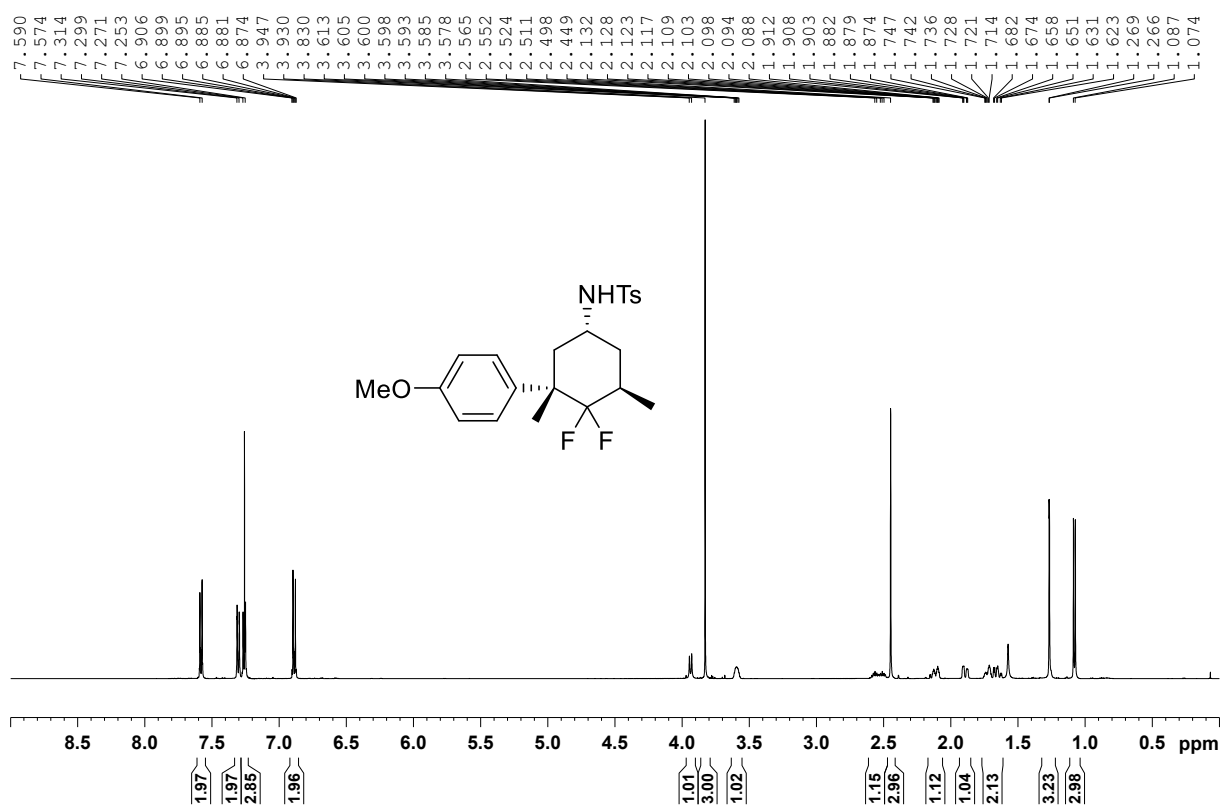
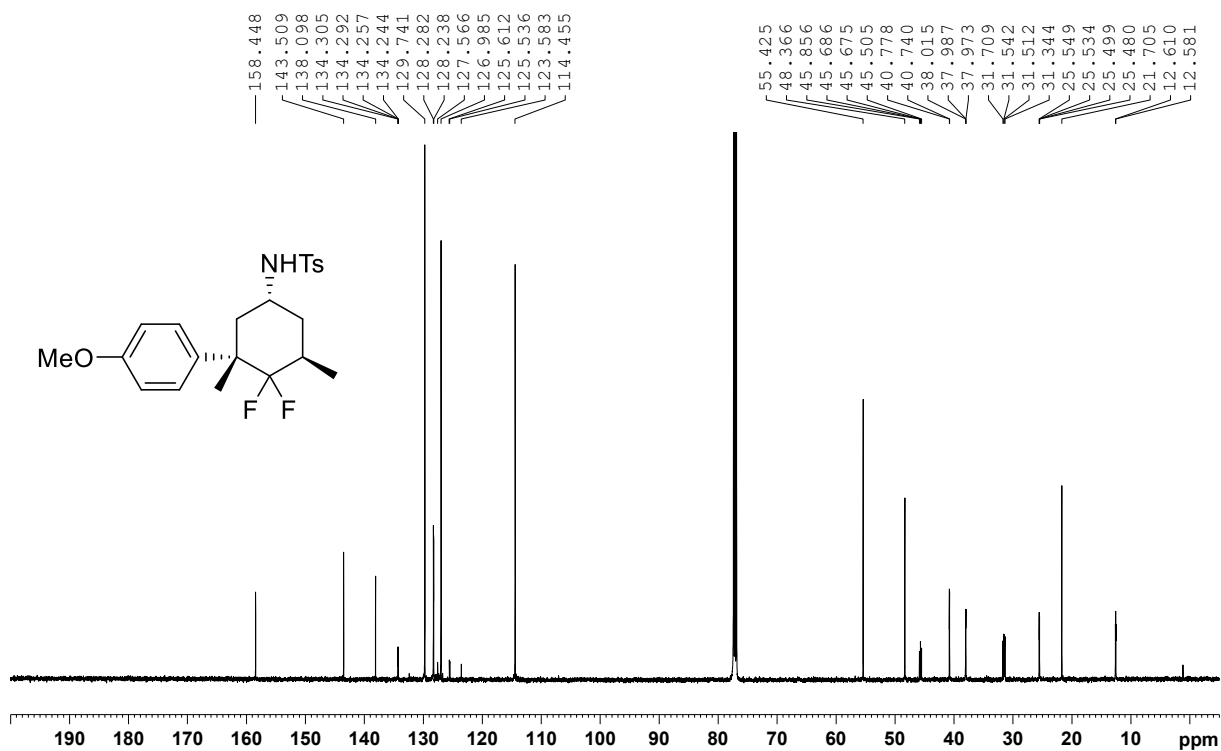
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 354 **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung 379**

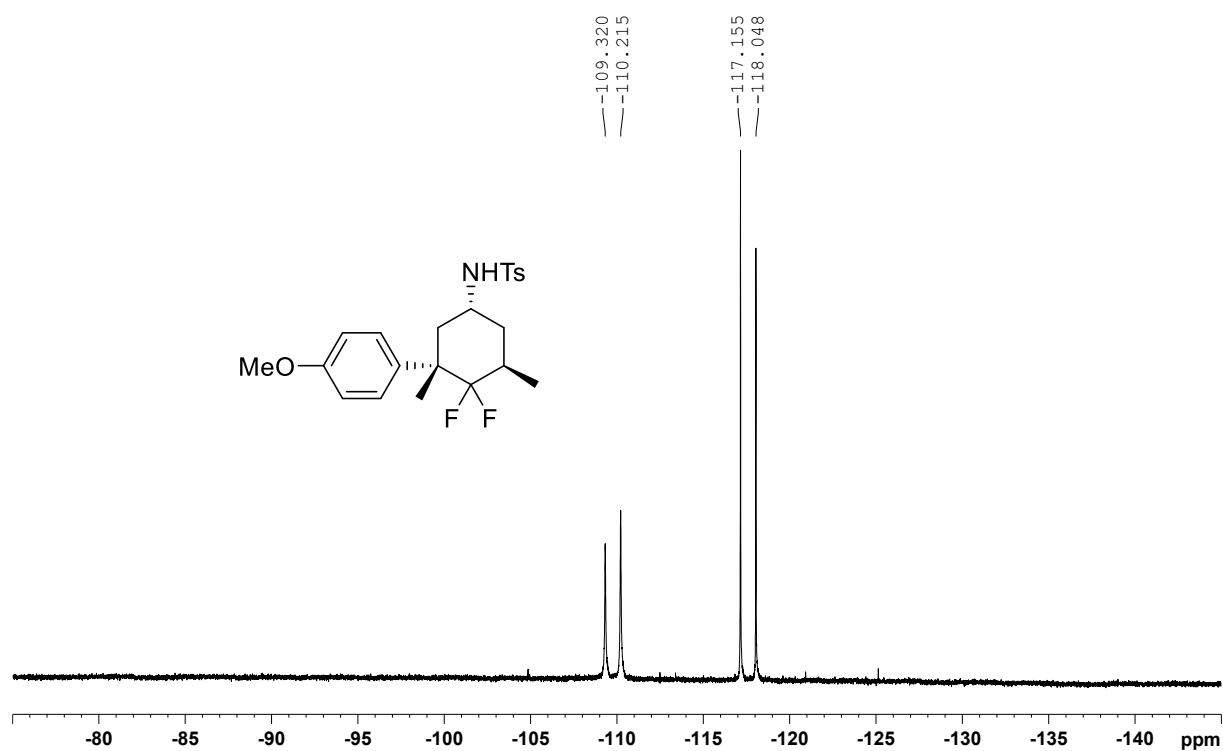
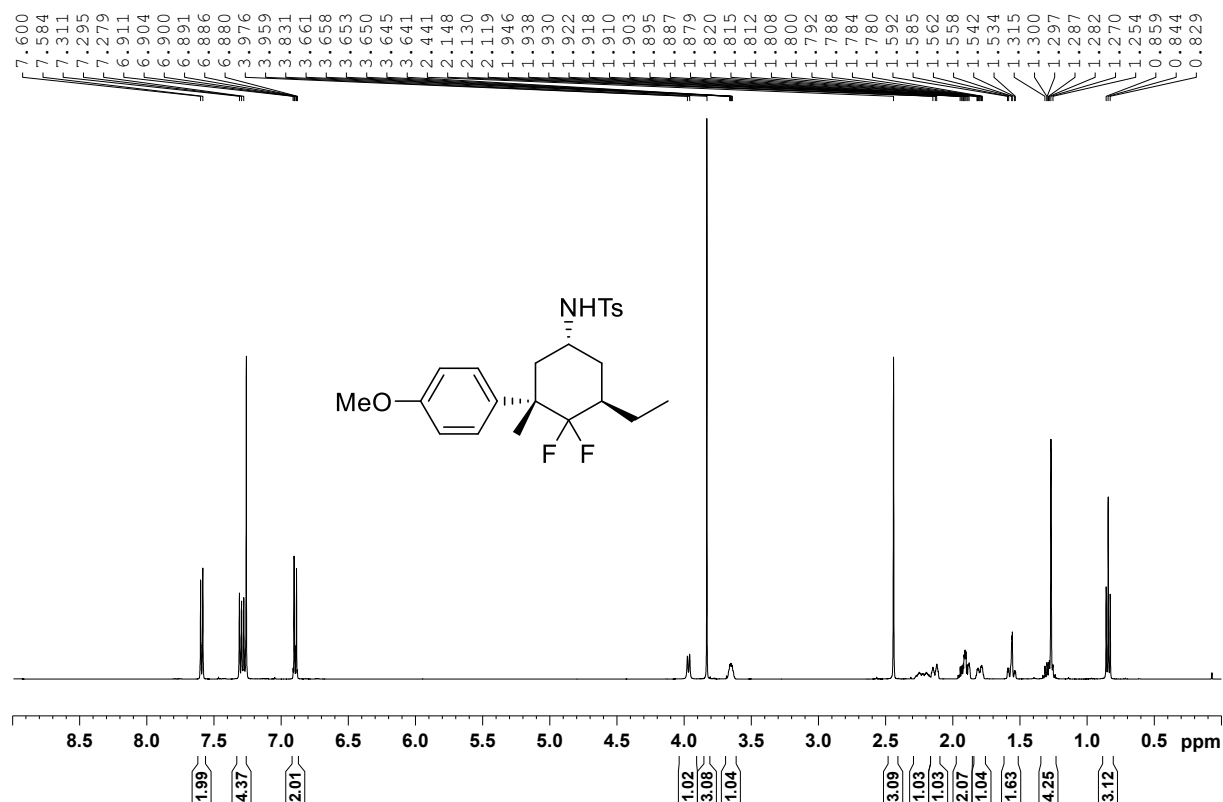
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung **379** ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **379**

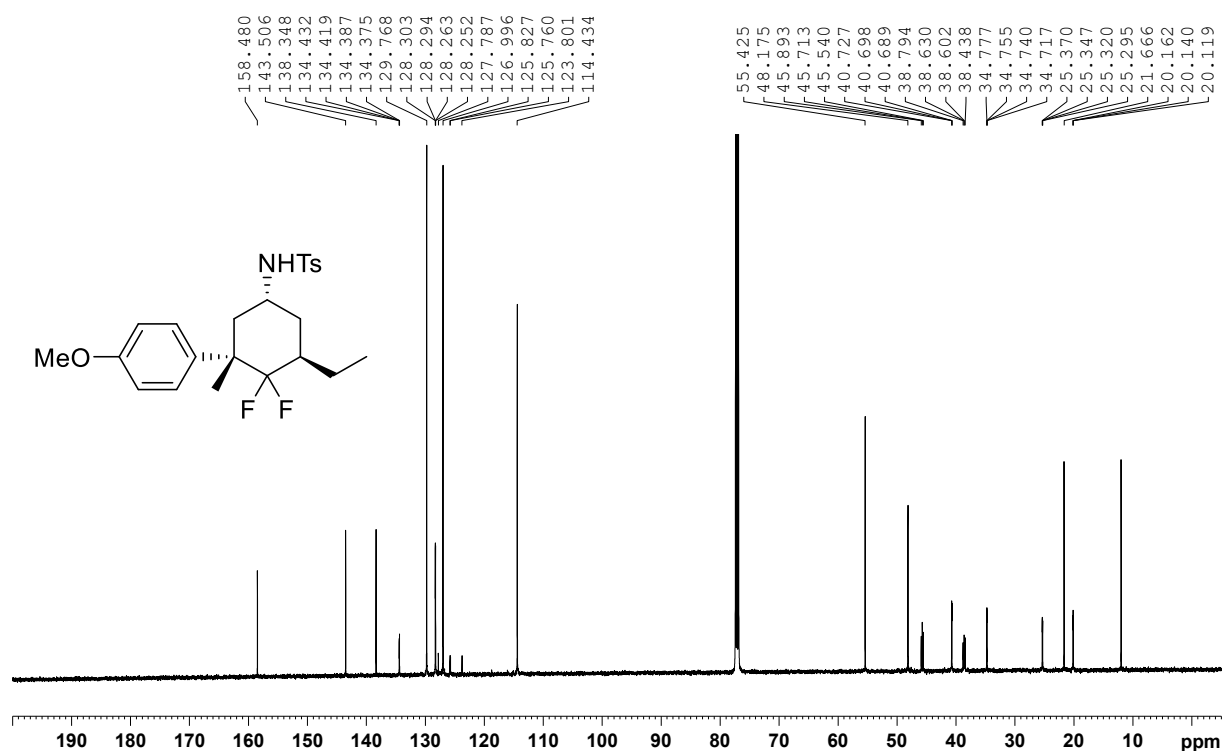
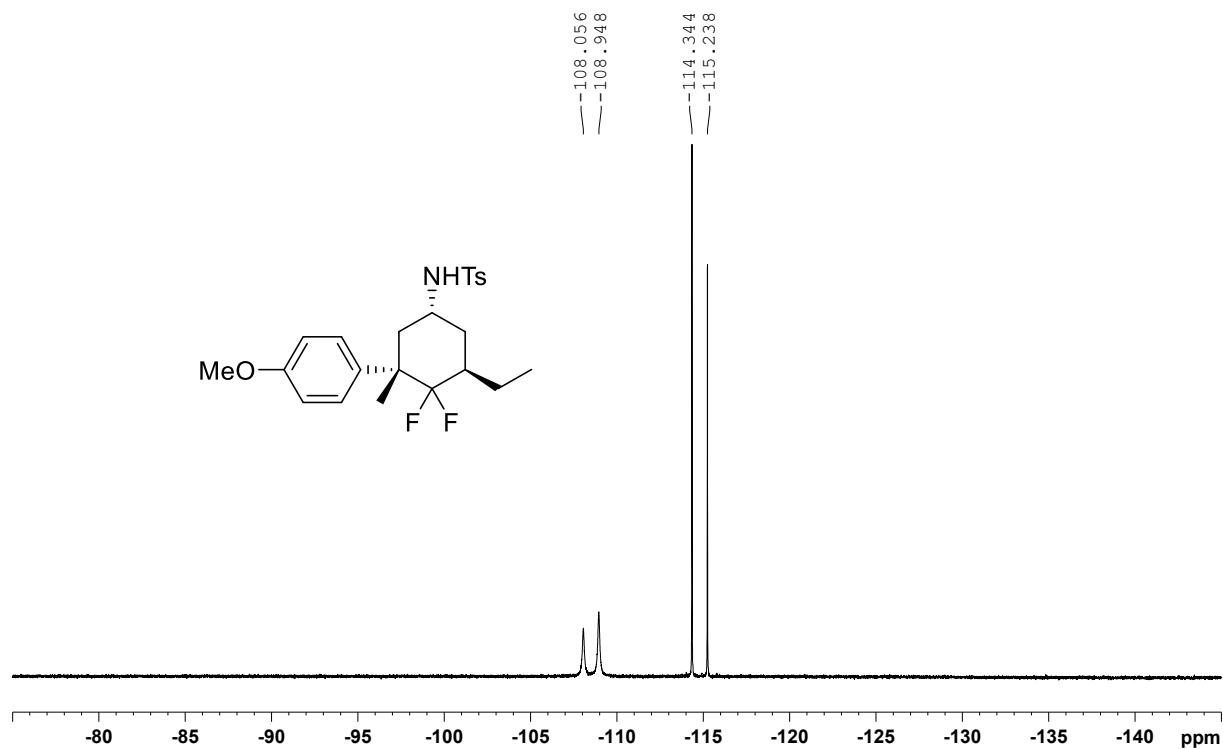
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), Verbindung 381**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 381**

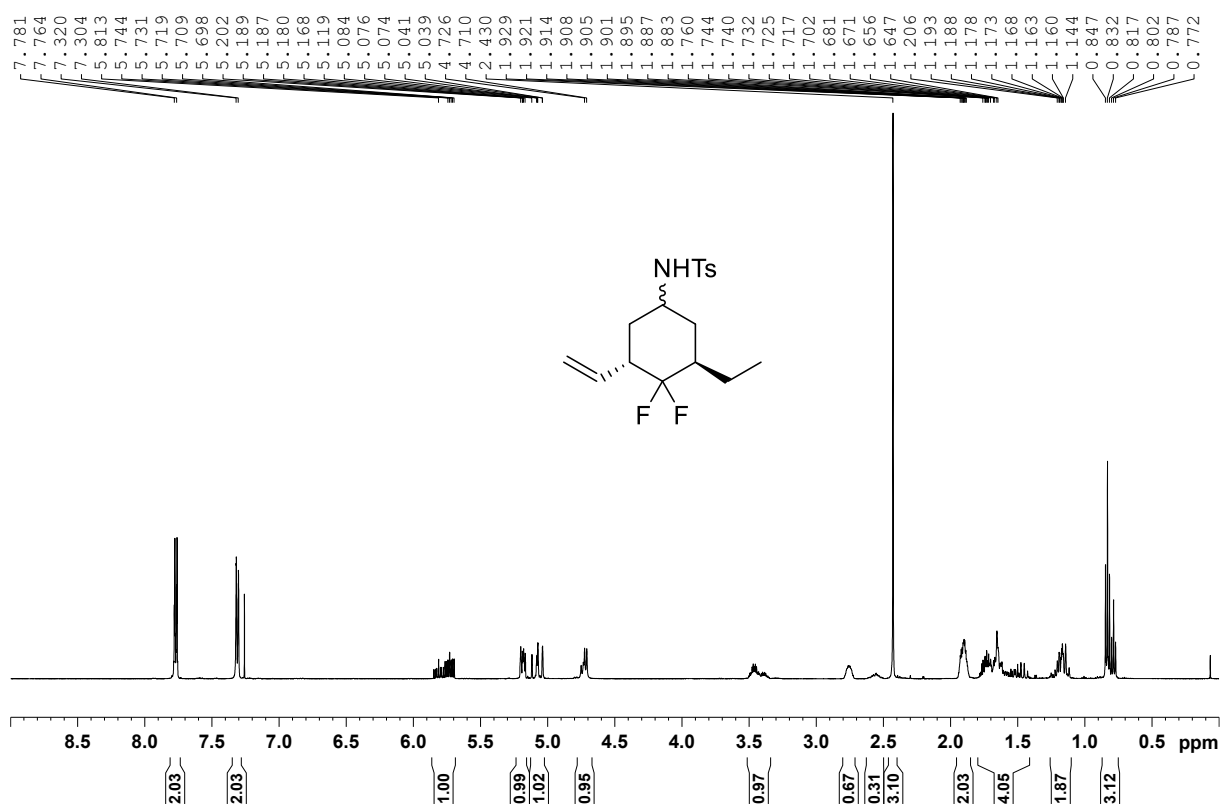
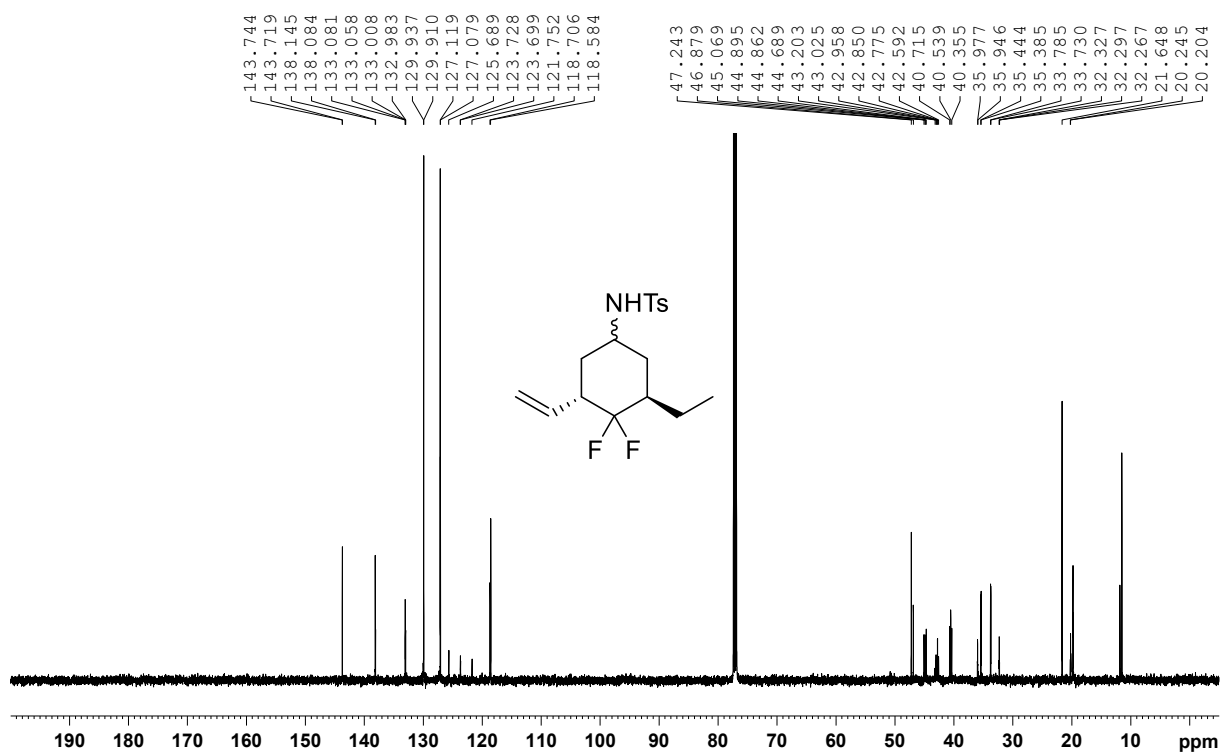
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **381** **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung **383****

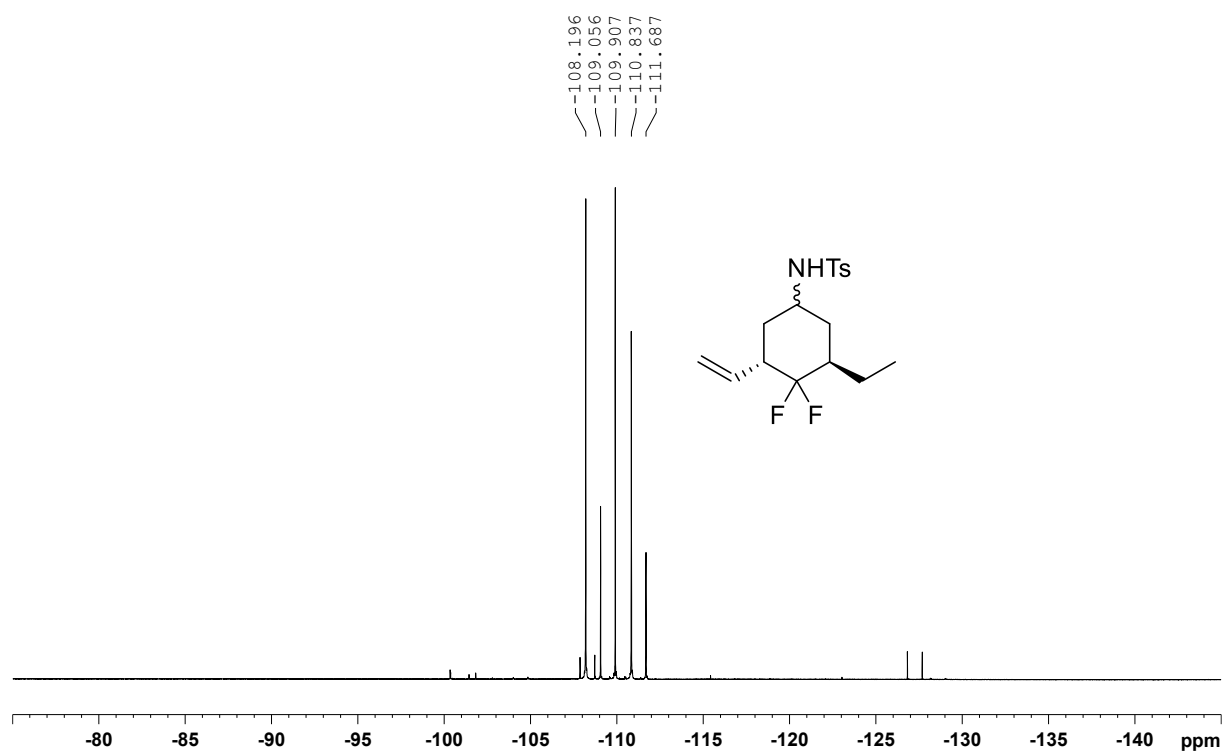
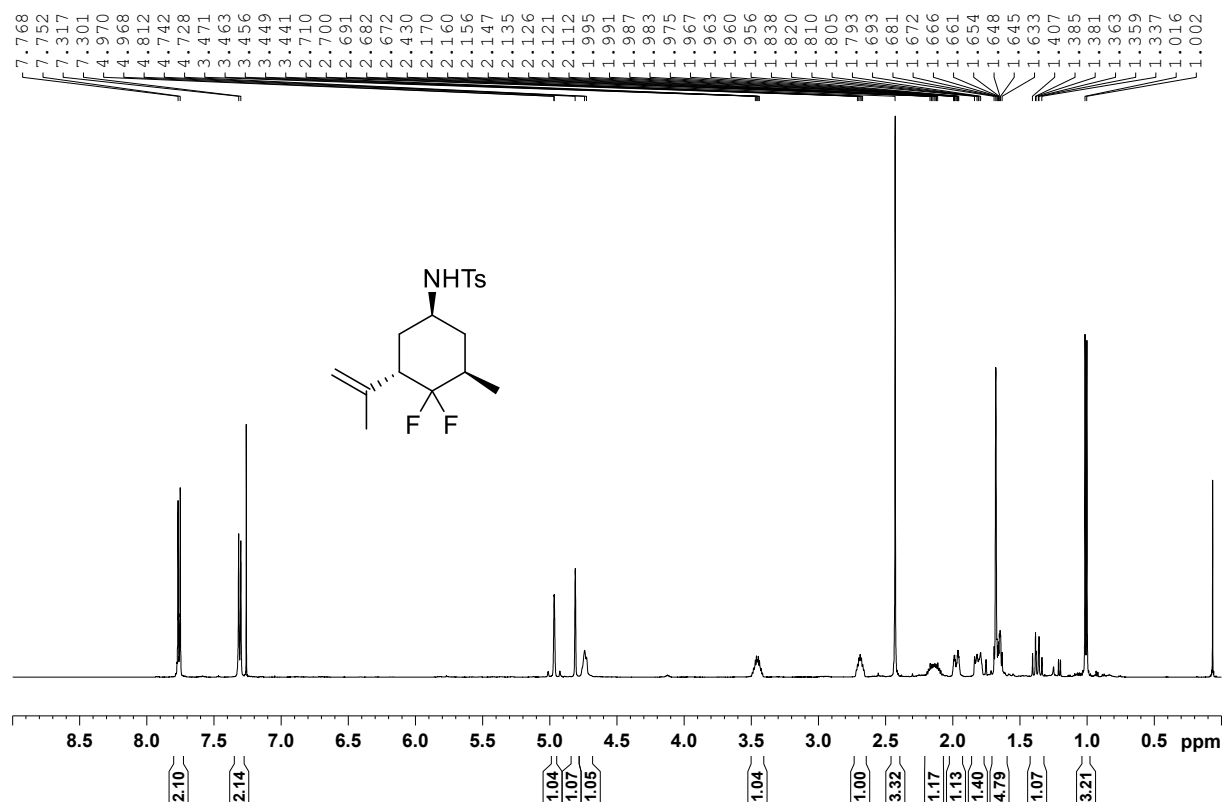
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung 383 **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 383**

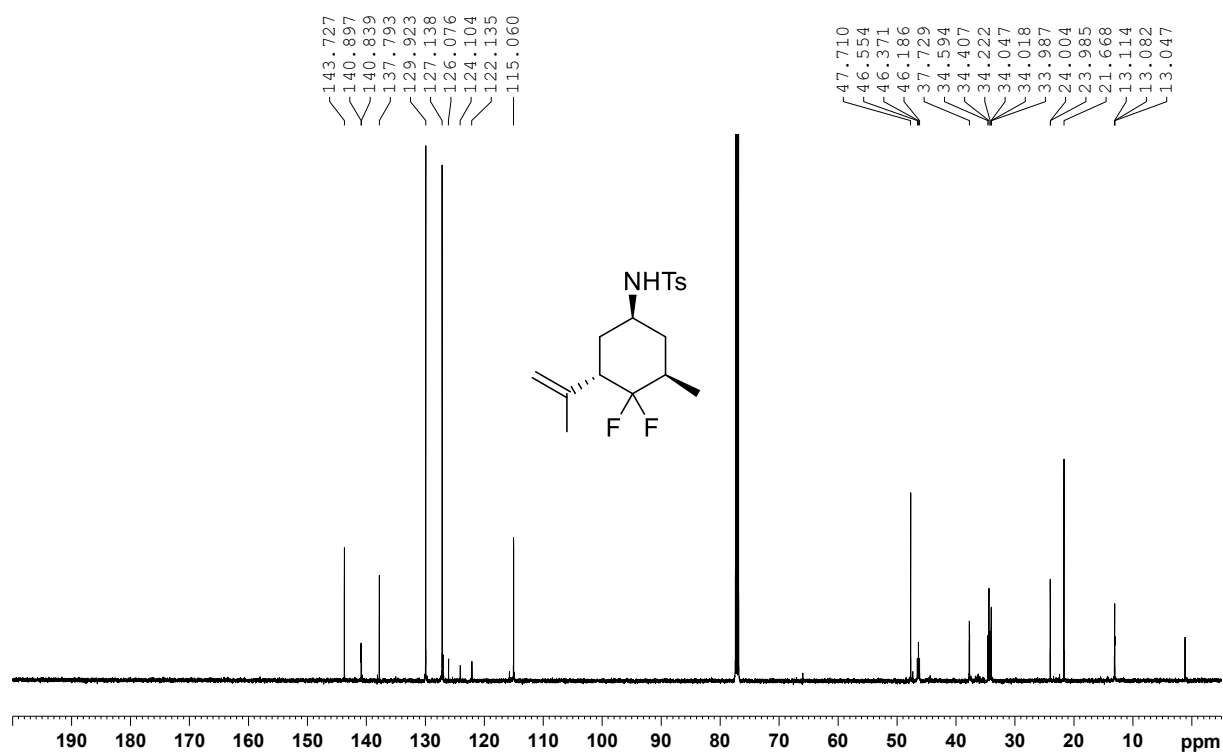
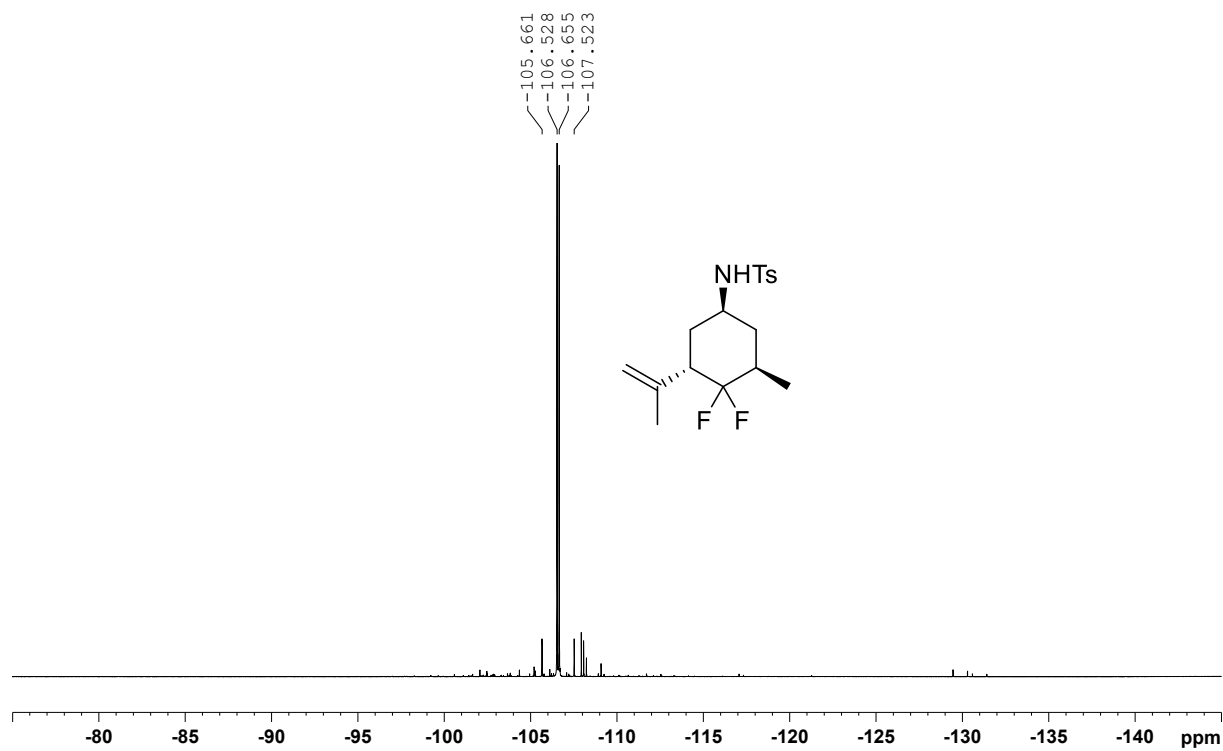
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung 385 **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung 385**

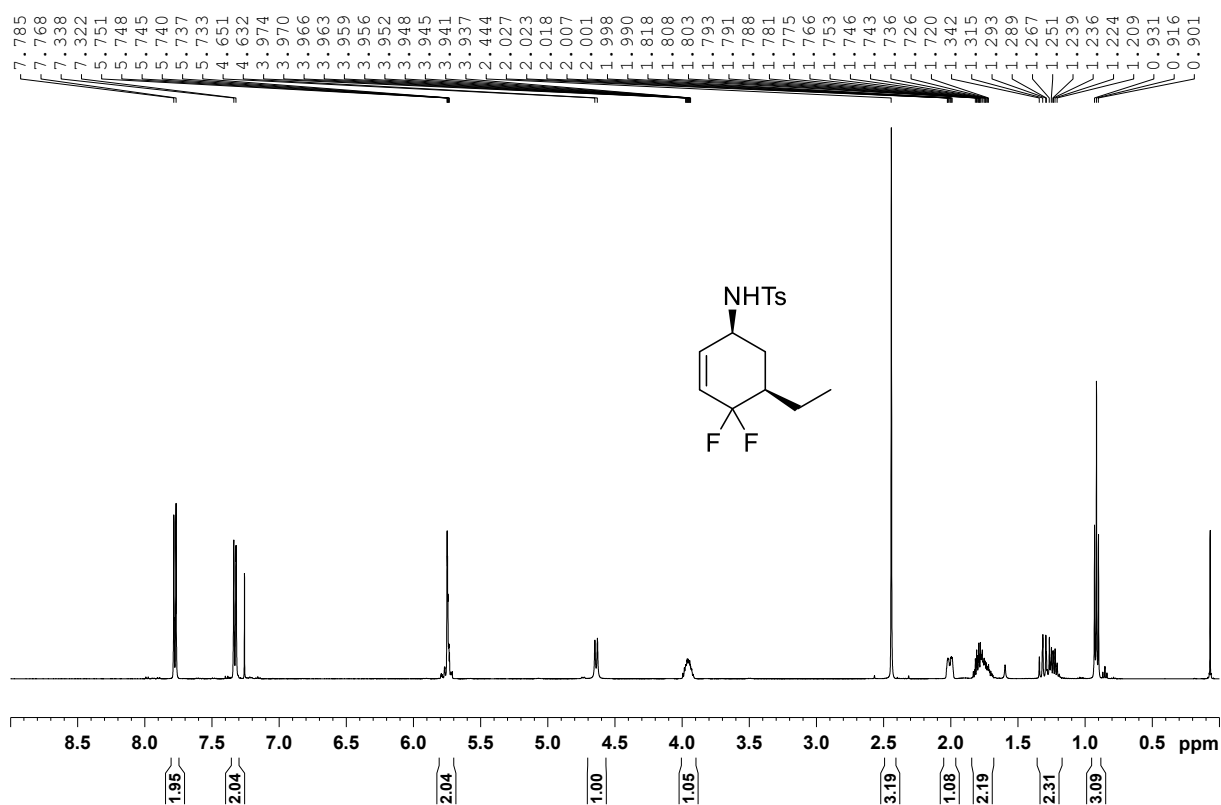
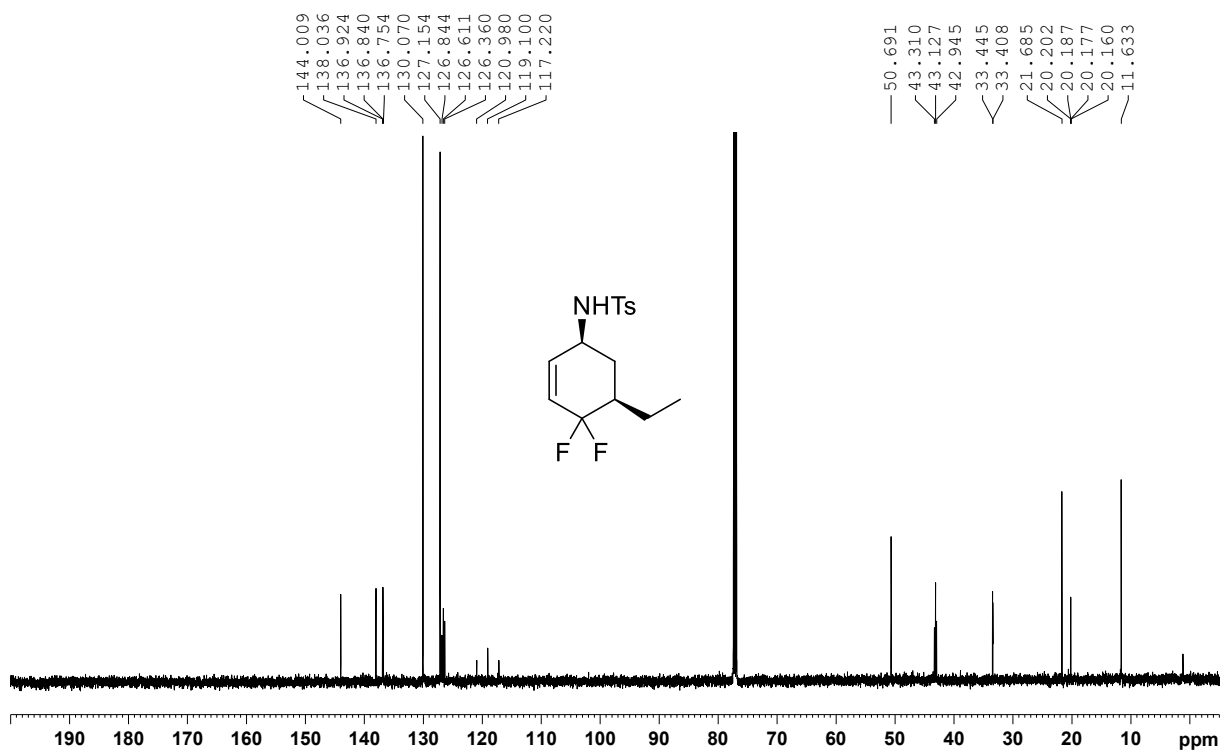
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 385 **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung 387**

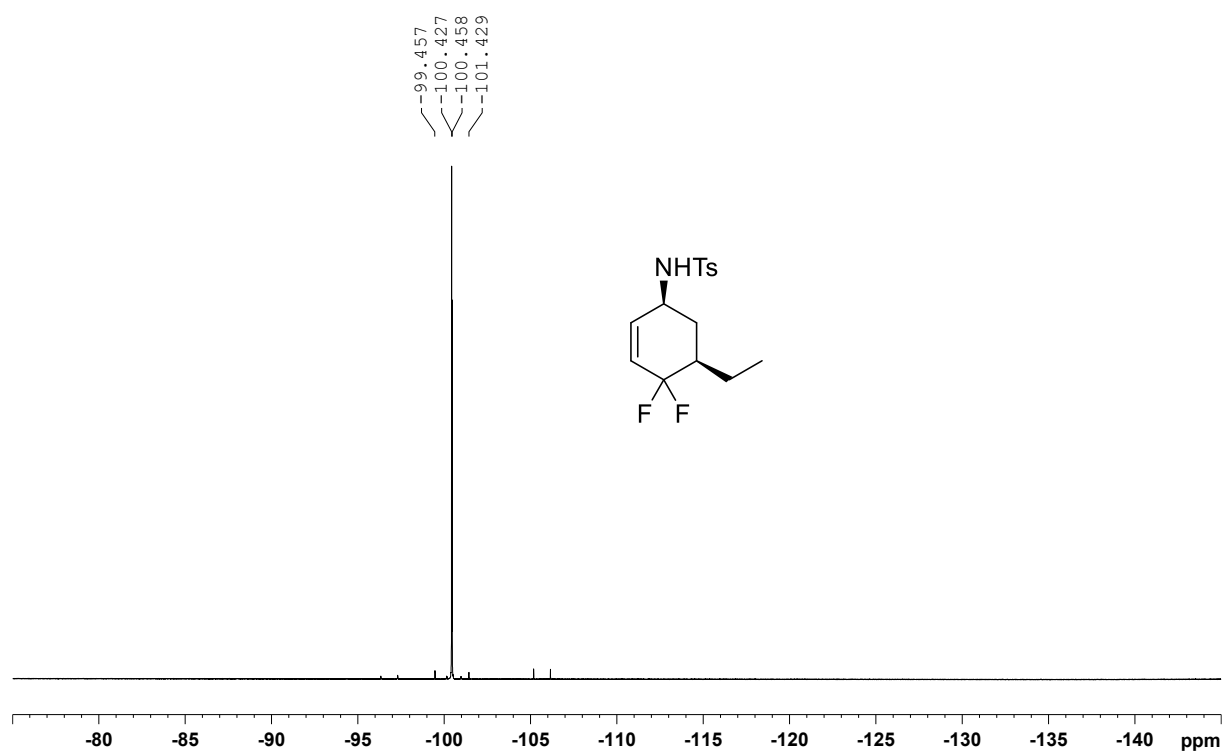
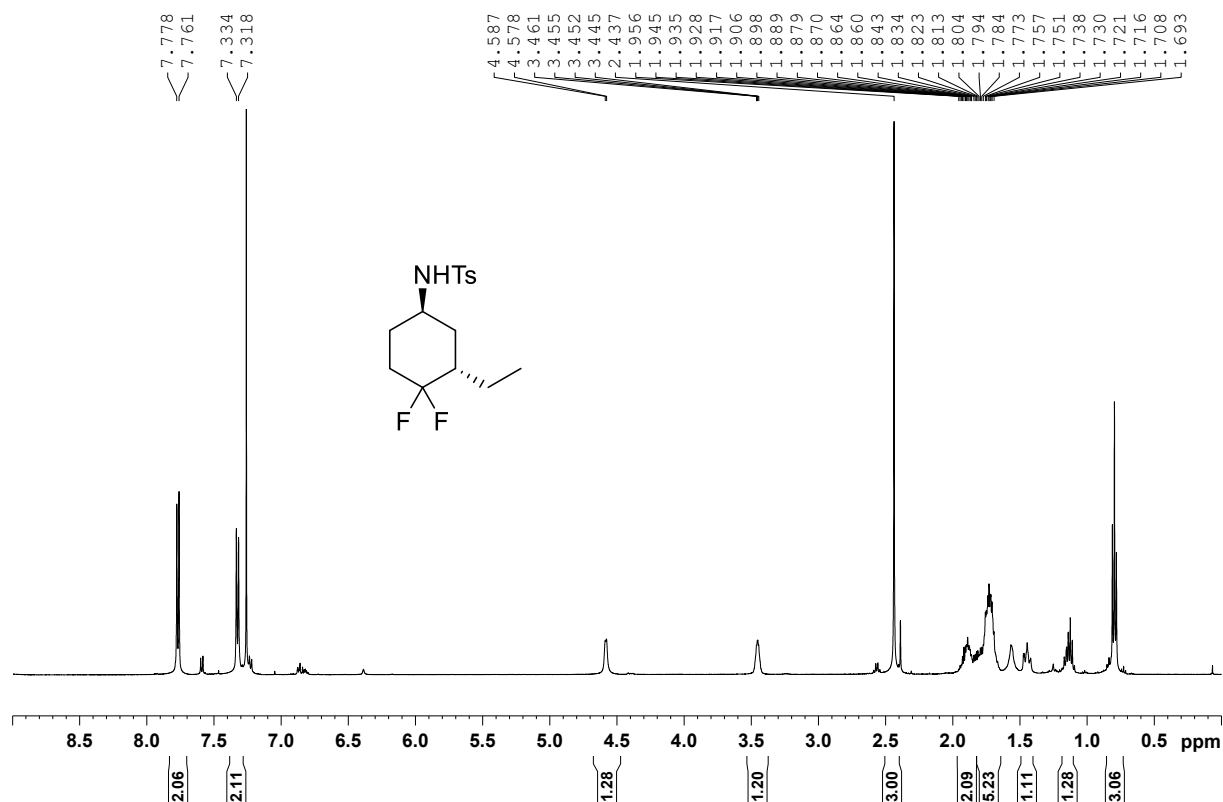
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung **387** ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **387**

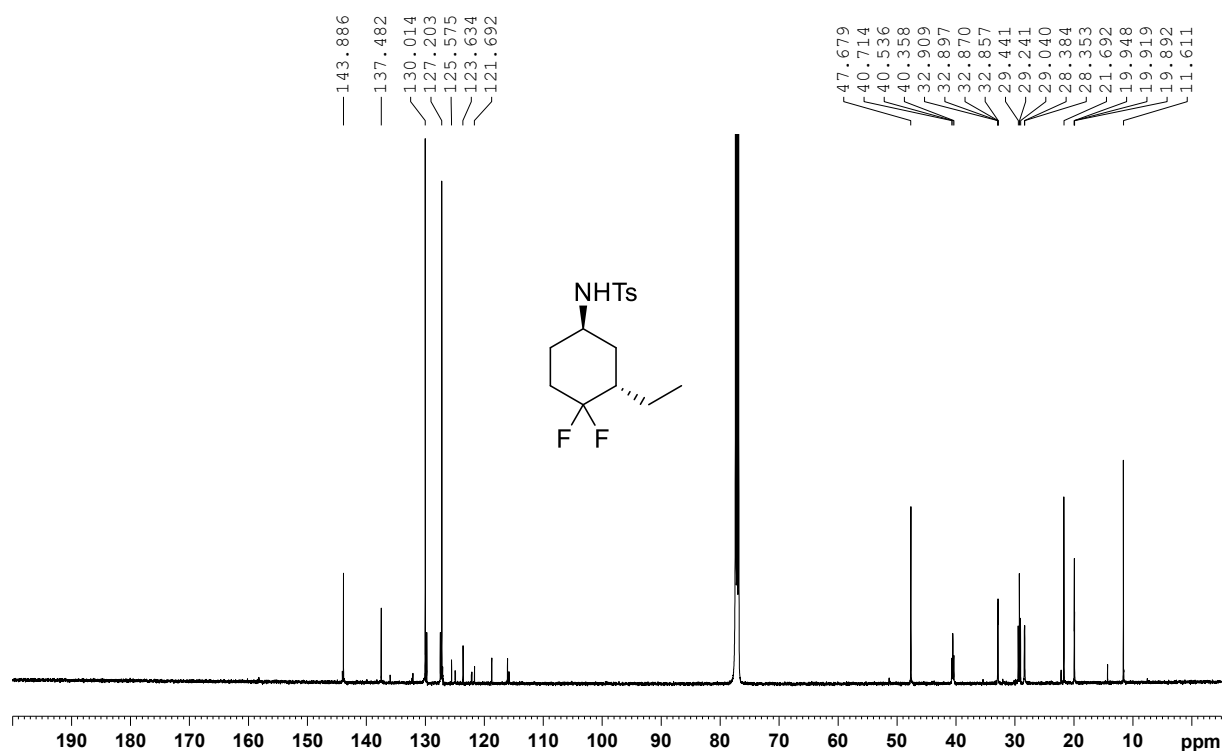
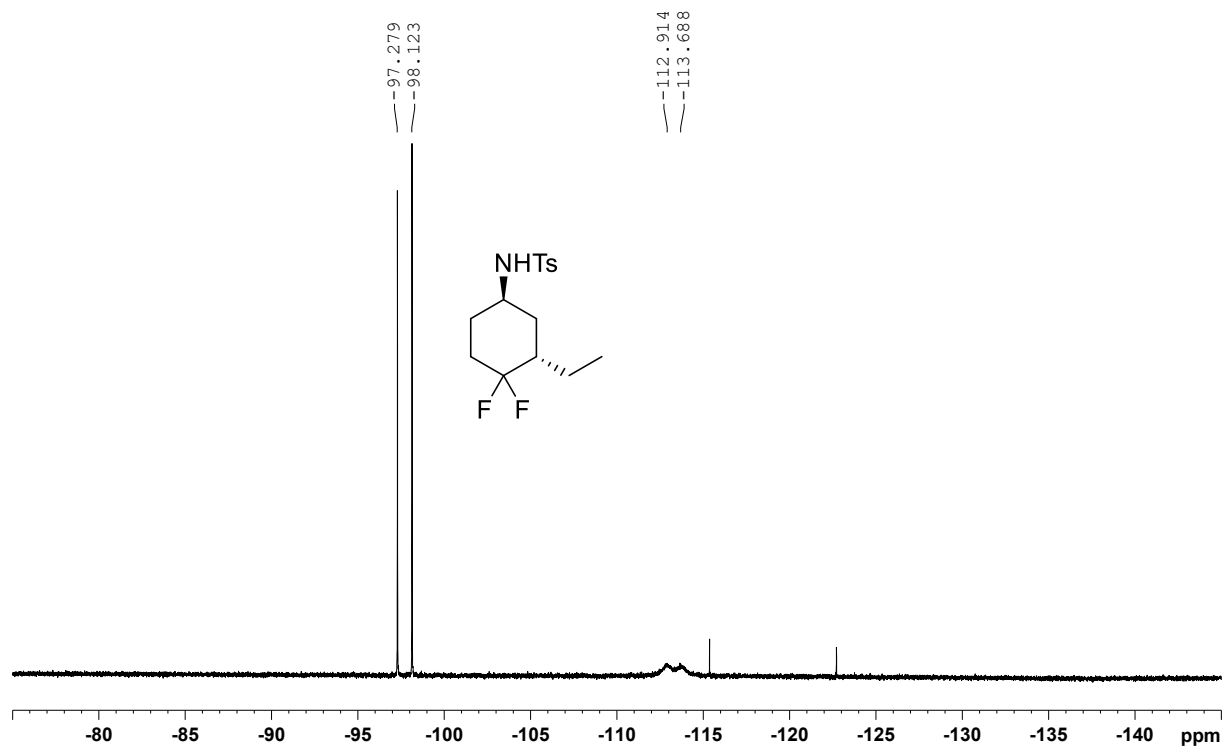
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung 389**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung 389**

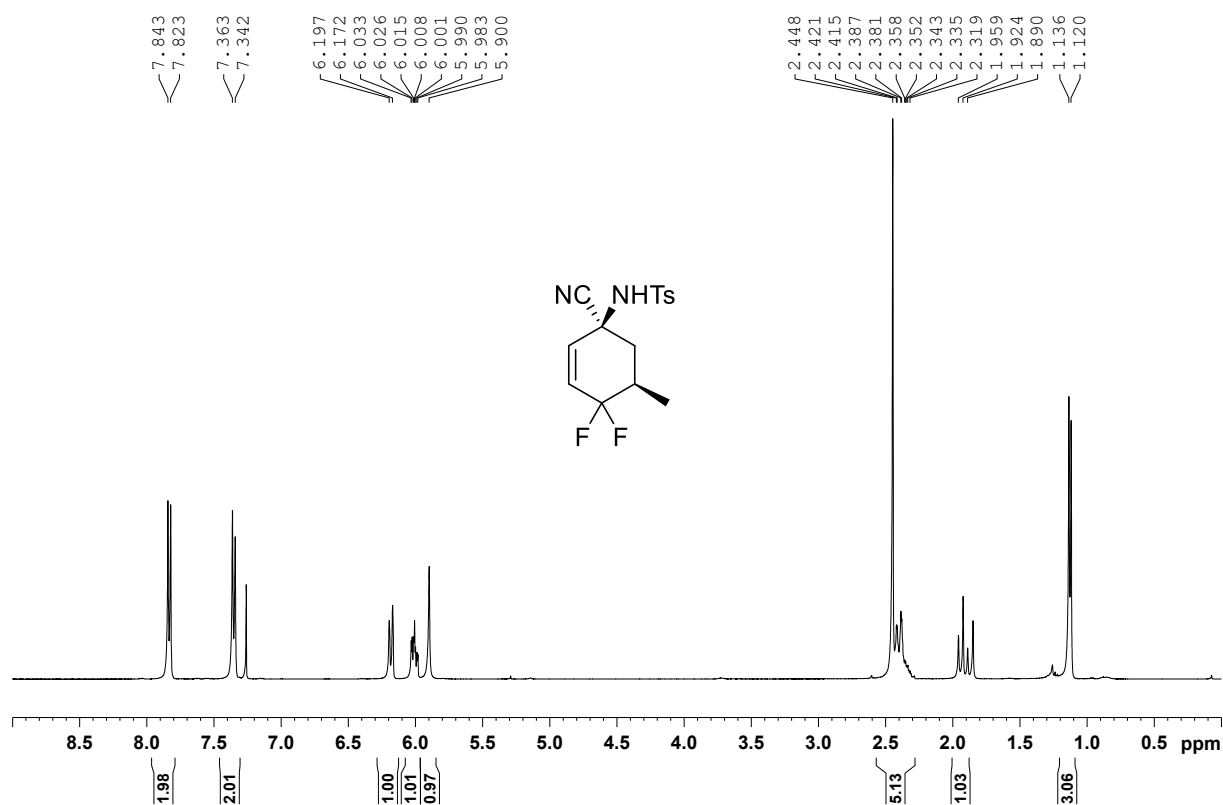
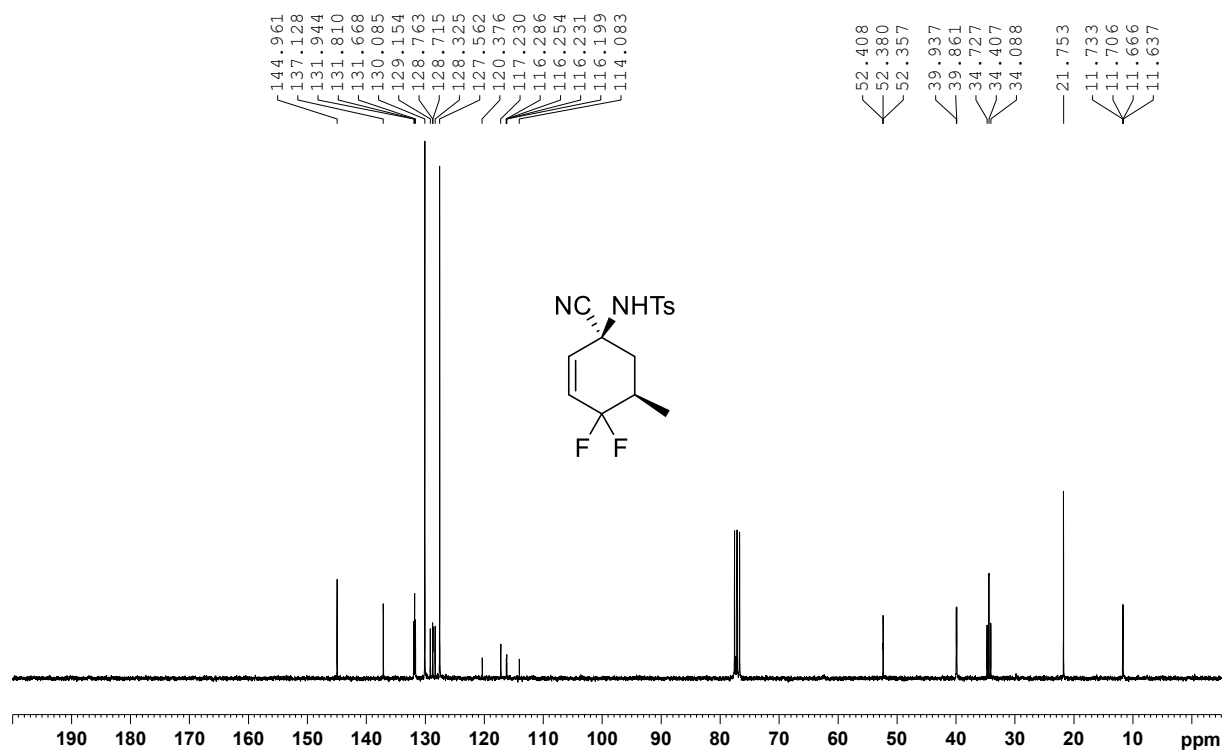
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung 389 **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung 391**

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung **391** ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung **391**

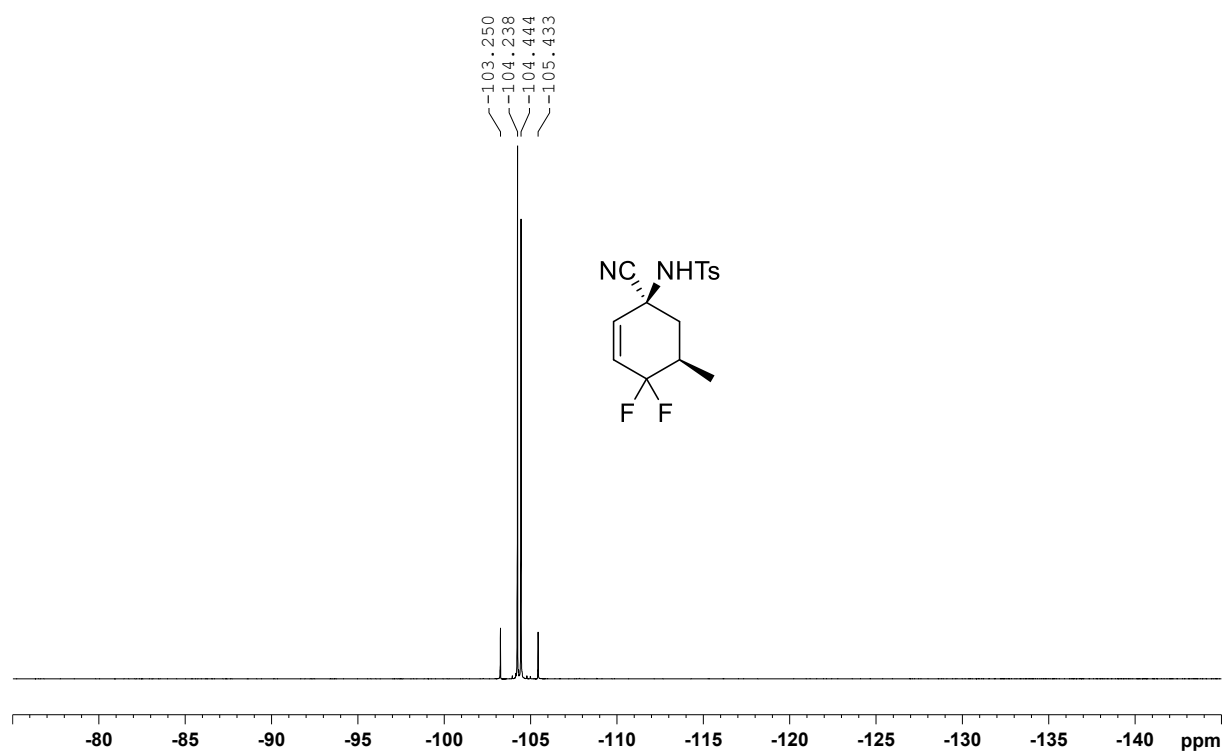
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung *cis*-396**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung *cis*-396**

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-396 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung *ent-trans*-400

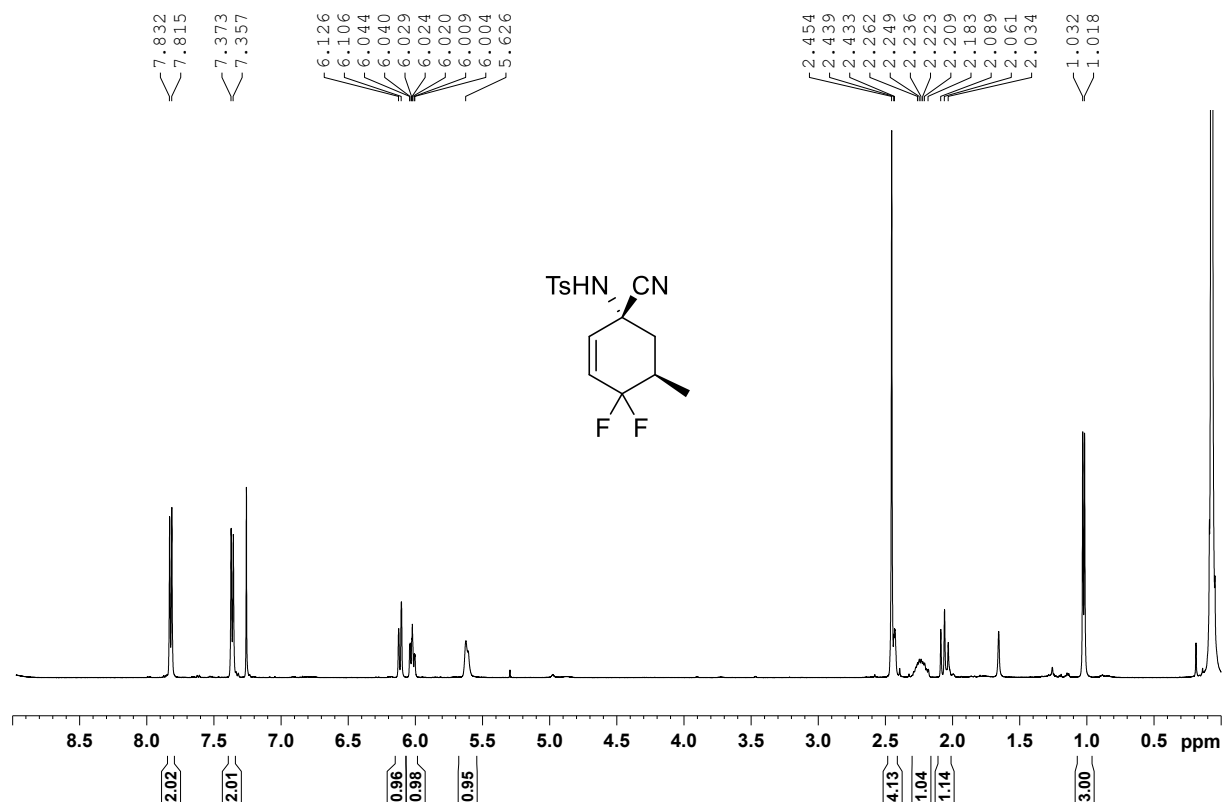
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung *ent-trans*-400 ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung *ent-trans*-400

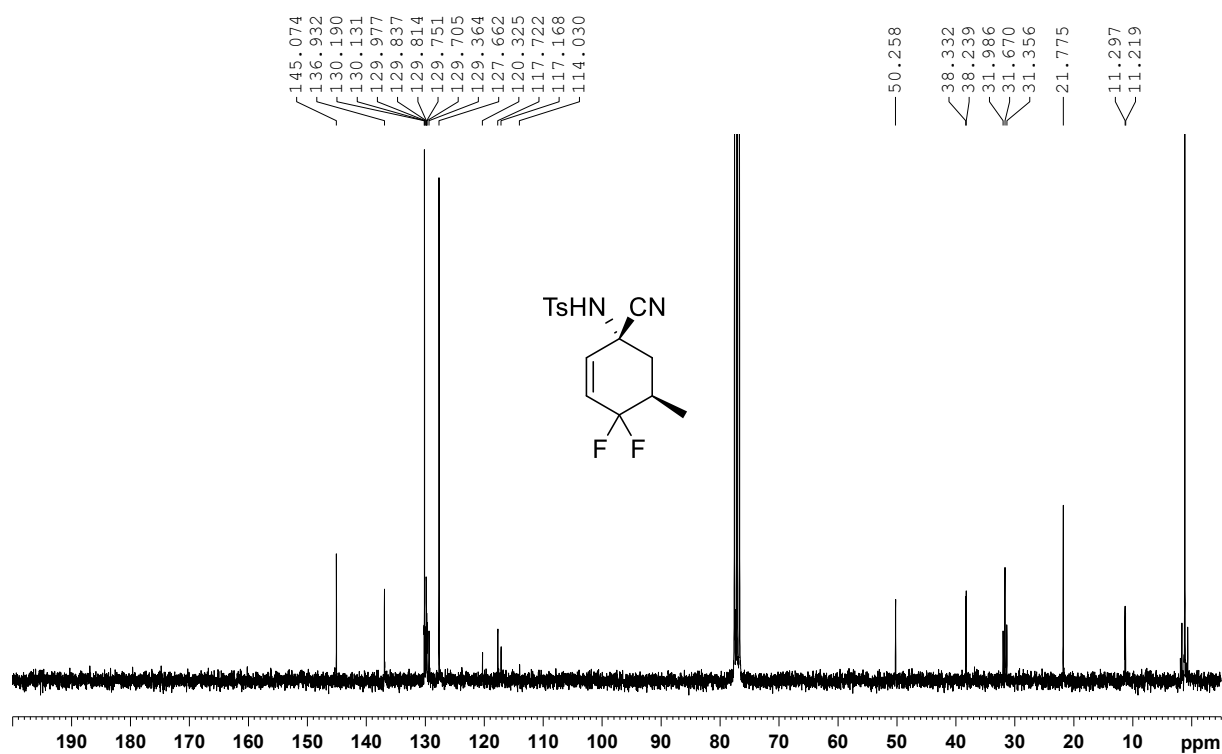
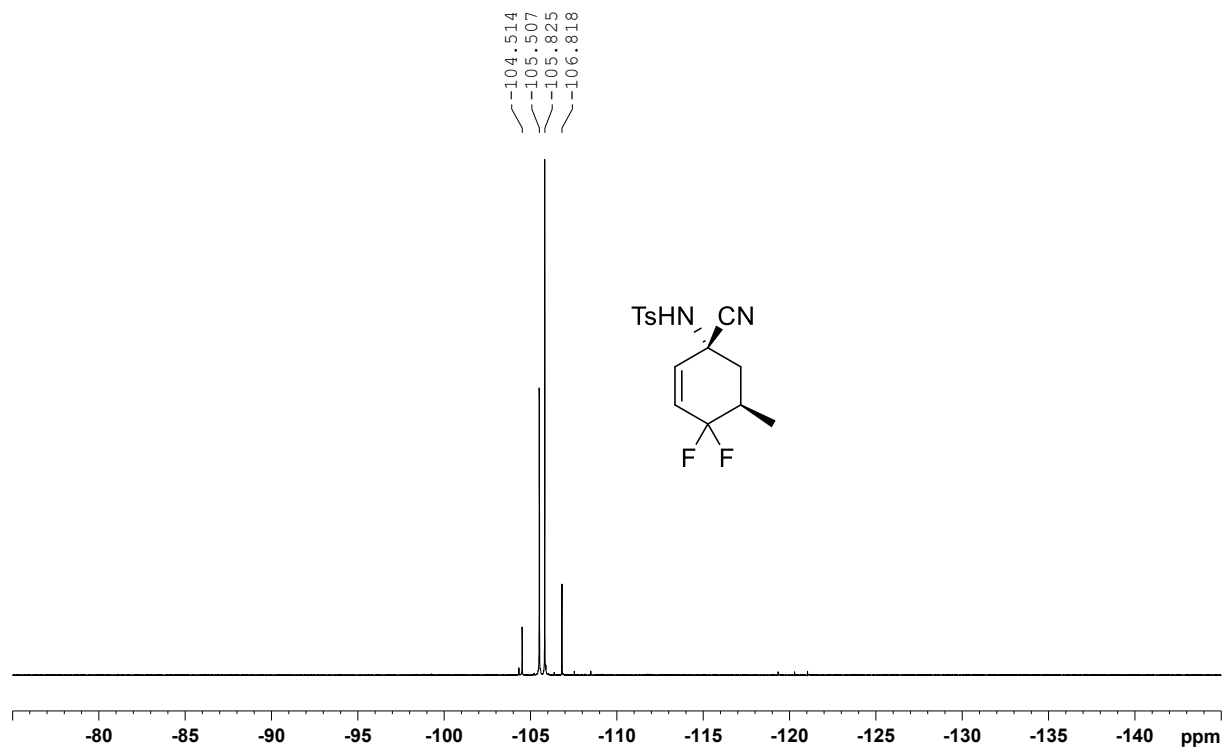
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-403 **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-403**

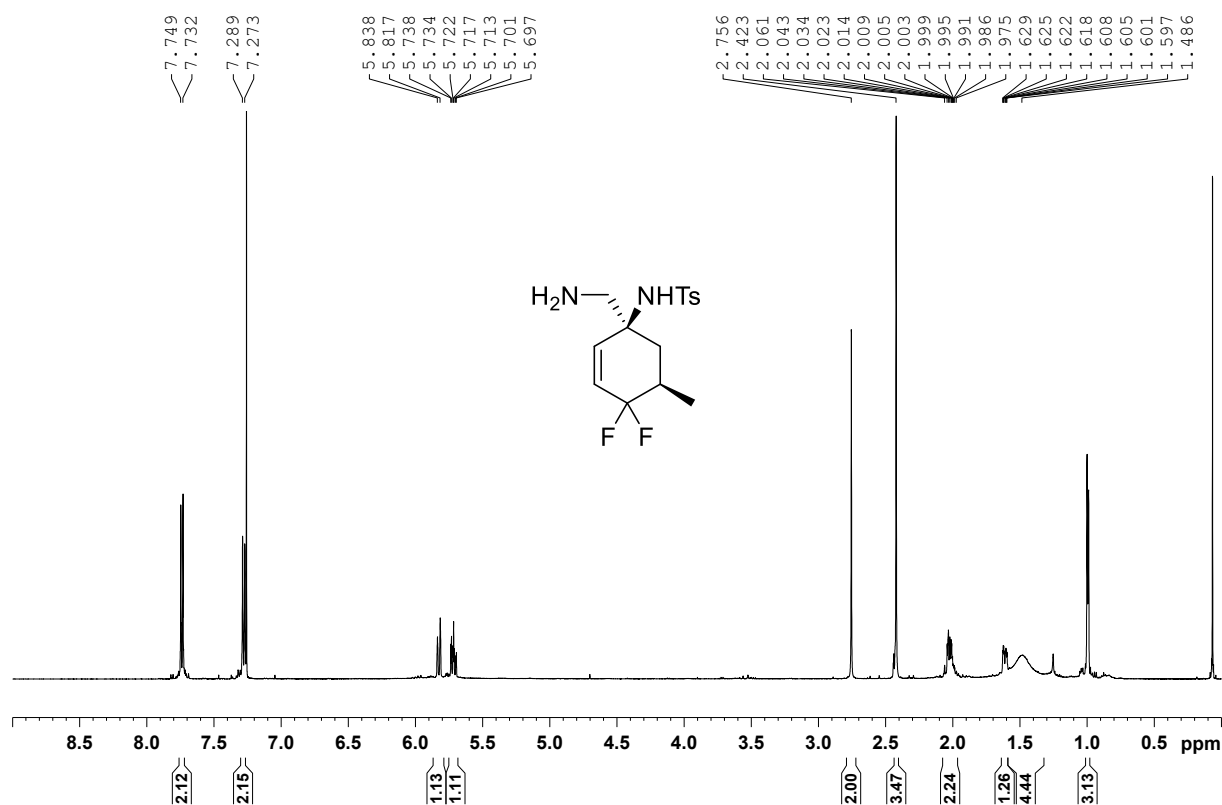
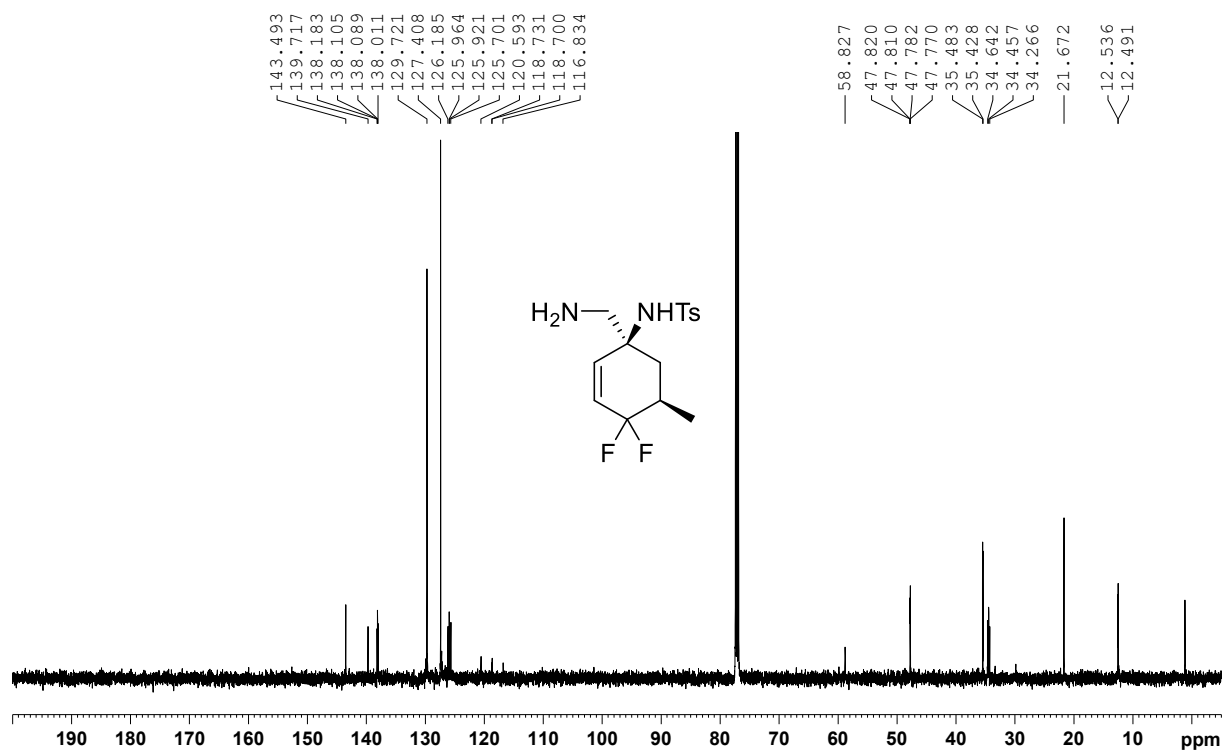
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-403



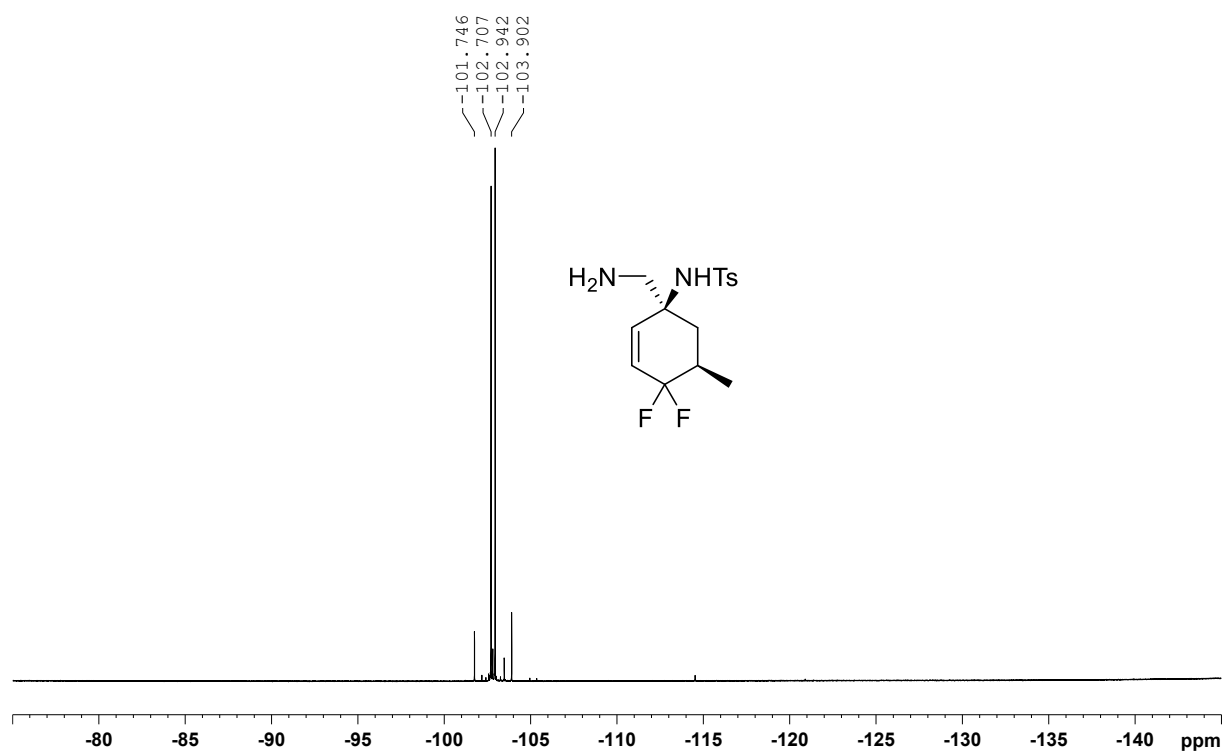
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung *trans*-403



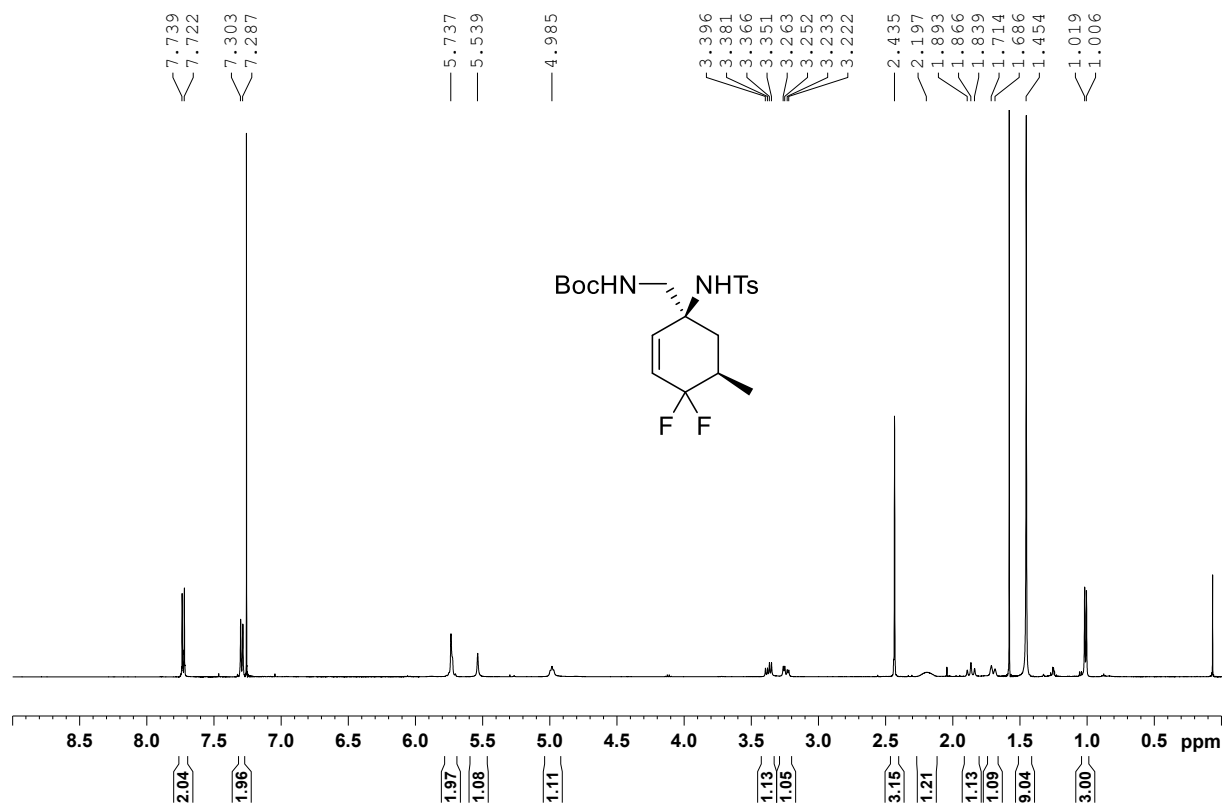
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), Verbindung *trans*-403 ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung *trans*-403

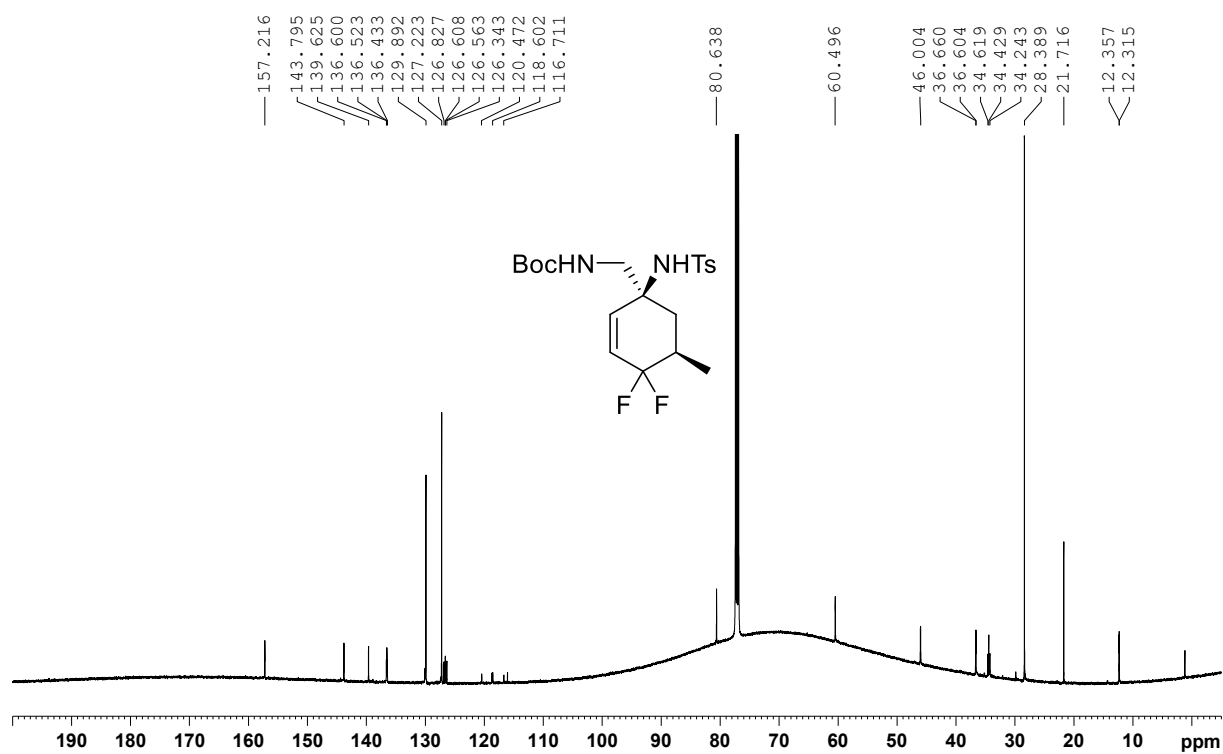
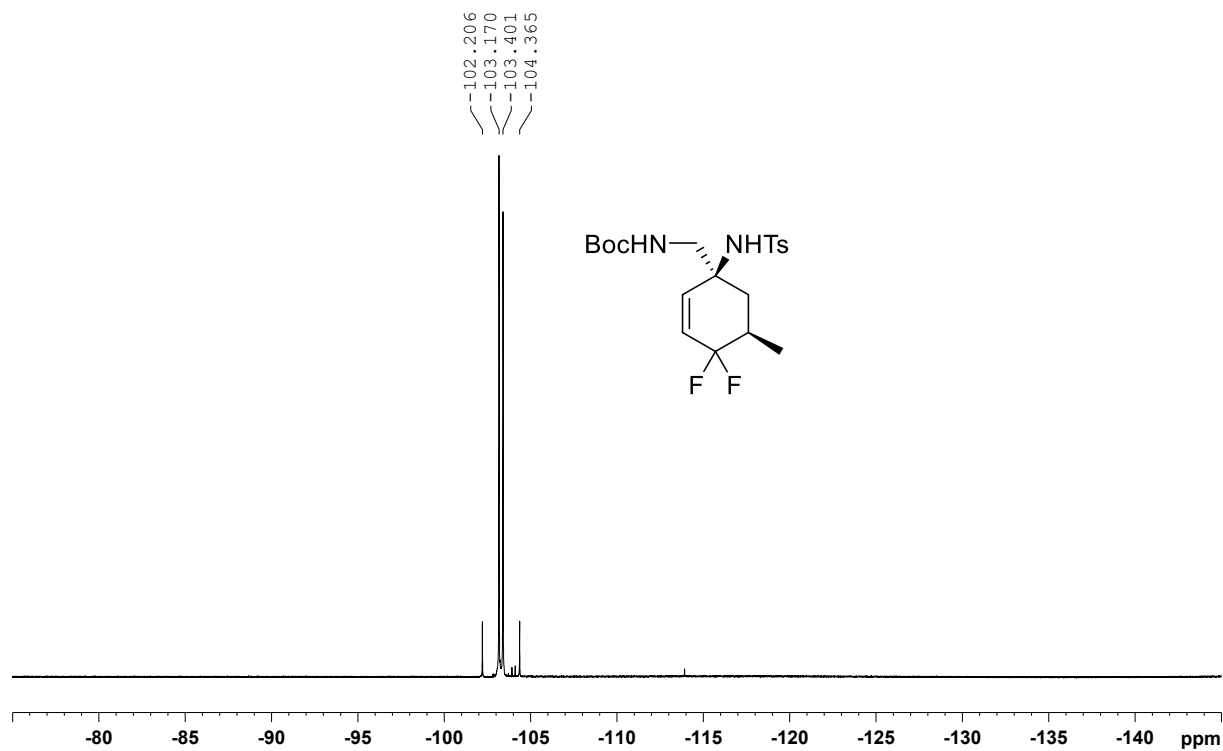
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), Verbindung *cis*-416**¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), Verbindung *cis*-416**

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-416



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-417



^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-417 ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3), Verbindung *cis*-417

II. Kristallographische Daten

Table A. Crystal data and structure refinement for *trans*-**400**.

Crystal data

Identification code	CBP435l_0m
Habitus, colour	needle, colourless
Crystal size	0.80 x 0.14 x 0.08 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P1
Unit cell dimensions	$a = 11.7624(8) \text{ \AA}$ $b = 11.7797(8) \text{ \AA}$ $c = 14.1753(9) \text{ \AA}$
	$Z = 4$ $\alpha = 96.774(2)^\circ$ $\beta = 108.921(2)^\circ$ $\gamma = 117.872(2)^\circ$
Volume	1554.77(18) Å ³
Cell determination	9867 peaks with Theta 2.4 to 26.4°.
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₁ F ₂ N O ₂ S
Moiety formula	C ₁₅ H ₂₁ F ₂ N O ₂ S
Formula weight	317.39
Density (calculated)	1.356 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.233 mm ⁻¹
F(000)	672

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.419 to 26.396°.
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 13, -17 ≤ l ≤ 17
Data collection software	APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015) ^[1]
Cell refinement software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015) ^[2]
Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)

Solution and refinement:

Reflections collected	20732
Independent reflections	10782 [R(int) = 0.0231]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	10447 [I > 2(I)]
Reflections used for refinement	10782
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents ^[3]
Max. and min. transmission	0.98 and 0.92
Flack parameter (absolute struct.)	0.032(18)
Largest diff. peak and hole	0.213 and -0.260 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, restr., NH located, positions ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) ^[4] SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) ^[5] DIAMOND (Crystal Impact) ^[6] ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011) ^[7]
Data / restraints / parameters	10782 / 28 / 809
Goodness-of-fit on F ²	1.056
R index (all data)	wR2 = 0.0702
R index conventional [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0302

Table B. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for *trans*-**400**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$	Occupancy
N1	-0.0939(5)	0.1467(5)	0.5513(3)	0.0190(9)	1
O1	-0.3554(4)	-0.0113(4)	0.4401(3)	0.0222(7)	1
F1	0.0591(4)	0.4963(3)	0.8286(2)	0.0280(7)	1
S1	-0.21965(14)	0.02344(13)	0.44191(8)	0.0165(3)	1
C2	-0.0961(5)	0.2702(4)	0.5762(3)	0.0189(9)	1
F2	0.1217(3)	0.3708(3)	0.9030(2)	0.0348(7)	1
O2	-0.1855(4)	-0.0780(4)	0.4349(3)	0.0233(8)	1
C3	-0.1751(5)	0.2618(5)	0.6440(4)	0.0242(11)	1
C4	-0.0974(5)	0.2602(5)	0.7523(3)	0.0262(10)	1
C5	0.0555(6)	0.3772(5)	0.8055(4)	0.0248(11)	1
C6	0.1408(5)	0.3874(5)	0.7421(4)	0.0195(10)	1
C7	0.0596(5)	0.3912(5)	0.6336(3)	0.0200(10)	1
C8	0.2958(5)	0.5073(5)	0.7951(4)	0.0313(12)	1
C9	0.3998(6)	0.4889(6)	0.8824(4)	0.0431(15)	1
C10	-0.2068(5)	0.0897(5)	0.3389(4)	0.0154(11)	1
C11	-0.3319(6)	0.0536(5)	0.2519(4)	0.0226(11)	1
C12	-0.3200(6)	0.1041(6)	0.1710(4)	0.0255(12)	1
C13	-0.1923(7)	0.1876(6)	0.1693(4)	0.0243(12)	1
C14	-0.0654(6)	0.2226(6)	0.2592(4)	0.0257(12)	1
C15	-0.0740(6)	0.1775(6)	0.3401(4)	0.0219(11)	1
C16	-0.1807(7)	0.2444(6)	0.0826(4)	0.0310(13)	1
N1A	0.2968(5)	0.2020(4)	0.4553(3)	0.0175(9)	1
S1A	0.28565(14)	0.17063(12)	0.56038(8)	0.0169(3)	1
O1A	0.1819(4)	0.1993(4)	0.5709(3)	0.0221(8)	1
F1A	0.1724(3)	-0.0773(3)	0.1394(2)	0.0450(9)	1
F2A	0.4020(4)	0.0598(4)	0.1983(2)	0.0352(8)	1
O2A	0.2586(4)	0.0385(4)	0.5540(3)	0.0274(9)	1
C2A	0.4228(5)	0.2280(5)	0.4328(3)	0.0212(10)	1
C3A	0.4372(5)	0.1089(5)	0.4194(3)	0.0282(11)	1
C4A	0.3125(6)	-0.0109(6)	0.3216(4)	0.0346(13)	1
C5A	0.2884(5)	0.0317(5)	0.2244(4)	0.0276(12)	1
C6A	0.2750(5)	0.1524(5)	0.2346(4)	0.0218(10)	1
C7A	0.4024(5)	0.2667(5)	0.3325(4)	0.0254(11)	1
C8A	0.2592(6)	0.1931(6)	0.1349(4)	0.0364(13)	1
C9A	0.1872(9)	0.2718(8)	0.1238(5)	0.061(2)	1
C10A	0.4535(5)	0.2890(5)	0.6687(4)	0.0164(11)	1
C11A	0.5133(6)	0.2425(6)	0.7425(4)	0.0261(12)	1
C12A	0.6445(7)	0.3359(7)	0.8285(4)	0.0310(13)	1
C13A	0.7157(6)	0.4720(6)	0.8369(4)	0.0250(13)	1
C14A	0.6555(6)	0.5144(6)	0.7623(4)	0.0284(13)	1
C15A	0.5198(6)	0.4235(6)	0.6753(4)	0.0238(12)	1
C16A	0.8597(6)	0.5729(7)	0.9312(4)	0.0399(16)	1
N1B	0.4296(5)	0.6735(4)	0.5564(3)	0.0184(9)	1
S1B	0.28549(15)	0.56032(13)	0.45029(9)	0.0210(3)	1
O1B	0.1642(4)	0.5581(4)	0.4546(3)	0.0296(9)	1
F1B	0.5550(4)	1.0261(3)	0.8215(2)	0.0342(8)	1
F2B	0.4783(4)	0.8546(3)	0.8770(2)	0.0426(9)	1
O2B	0.2860(4)	0.4392(4)	0.4427(3)	0.0298(9)	1
C2B	0.4808(6)	0.8189(5)	0.5804(4)	0.0283(12)	1
C3B	0.3784(6)	0.8488(6)	0.6006(4)	0.0354(13)	1
C4B	0.3584(5)	0.8158(6)	0.6964(4)	0.0310(12)	1
C5B	0.5010(6)	0.8893(5)	0.7922(4)	0.0242(11)	1
C6B	0.6104(6)	0.8661(5)	0.7793(4)	0.0281(12)	1
C7B	0.6235(6)	0.8951(5)	0.6788(5)	0.0353(14)	1
C8B	0.7528(6)	0.9511(6)	0.8774(5)	0.0434(15)	1

Anhang

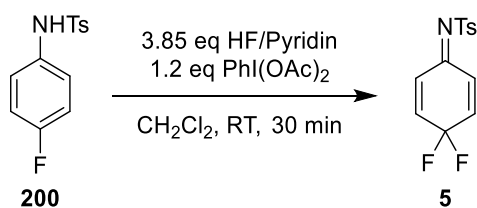
C10B	0.3040(6)	0.6090(6)	0.3412(4)	0.0222(12)	1
C11B	0.1918(6)	0.6064(5)	0.2639(4)	0.0261(12)	1
C12B	0.2066(6)	0.6414(6)	0.1788(4)	0.0282(13)	1
C13B	0.3275(7)	0.6793(6)	0.1632(4)	0.0256(13)	1
C14B	0.4406(6)	0.6815(6)	0.2427(4)	0.0282(13)	1
C15B	0.4275(6)	0.6478(7)	0.3282(4)	0.0298(13)	1
C16B	0.3447(7)	0.7229(7)	0.0731(4)	0.0377(15)	1
O1C	0.6811(4)	0.6671(4)	0.5695(3)	0.0277(9)	1
F1C	0.6534(4)	0.5289(5)	0.1017(3)	0.0703(14)	1
S1C	0.79026(14)	0.64312(13)	0.56369(9)	0.0188(3)	1
N1C	0.7977(5)	0.6656(5)	0.4557(3)	0.0181(9)	1
F2C	0.8593(4)	0.5459(4)	0.1681(3)	0.0430(10)	1
O2C	0.7735(4)	0.5148(4)	0.5653(3)	0.0254(8)	1
C2C	0.8998(5)	0.6447(5)	0.4239(3)	0.0227(10)	1
C3C	0.8250(6)	0.4968(5)	0.3575(4)	0.0259(11)	1
C4C	0.7062(5)	0.4628(5)	0.2502(4)	0.0336(12)	1
C5C	0.7620(6)	0.5627(7)	0.1964(4)	0.0382(15)	1
C6C	0.8334(6)	0.7071(6)	0.2583(5)	0.0341(14)	1
C7C	0.9517(5)	0.7398(5)	0.3645(4)	0.0268(11)	1
C10C	0.9564(6)	0.7730(6)	0.6698(4)	0.0206(12)	1
C11C	1.0193(6)	0.7372(6)	0.7510(4)	0.0223(11)	1
C12C	1.1460(7)	0.8406(7)	0.8379(4)	0.0297(13)	1
C13C	1.2077(7)	0.9736(6)	0.8393(4)	0.0250(13)	1
C14C	1.1449(7)	1.0052(7)	0.7567(5)	0.0365(15)	1
C15C	1.0148(6)	0.9041(6)	0.6702(4)	0.0281(13)	1
C16C	1.3512(7)	1.0845(7)	0.9323(5)	0.0358(14)	1
C8C	0.850(3)	0.759(2)	0.1629(18)	0.033(5)	0.272(14)
C9C	0.885(2)	0.9031(18)	0.1999(15)	0.031(5)	0.272(14)
C92B	0.881(3)	0.947(4)	0.861(3)	0.070(9)	0.44(5)
C8D	0.9061(8)	0.8230(10)	0.2131(7)	0.030(2)	0.728(14)
C9D	0.8019(11)	0.8388(10)	0.1300(7)	0.048(3)	0.728(14)
C9B	0.849(2)	0.891(3)	0.8898(17)	0.056(7)	0.56(5)

III. Reaktionen

Die im Hauptteil diskutierten Ergebnisse sind grau hinterlegt.

III.1 Synthese des Imins **5** unter Variation der Reaktandenkonzentration

Tabelle C: Optimierung der Synthese von **5** durch Variation der Konzentration der Reaktanden.



Eintrag	Konzentration (200 in CH ₂ Cl ₂)	Ausbeute
1 ^a	50 mM	47% ^[148]
2	50 mM	55%* (2)
3	100 mM	35%
4	36 mM	42%
5	45 mM	70%* (2)
6	40 mM	54%* (7)
7	40 mM	73% ^b

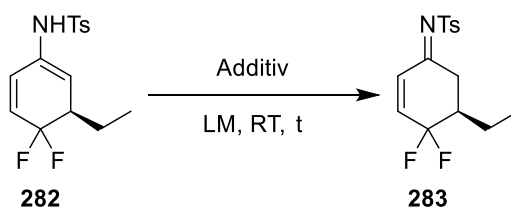
a: Ergebnis von Jouannetaud et al. b: Bestes Einzelergebnis aus Eintrag 6.

*Arithmetisches Mittel über die in Klammern angegebene Anzahl der Experimente.

III.2 Versuche zur Tautomerisierung des Enamids **282** zum Imin **283**

Die in diesem Abschnitt gezeigten Tautomerisierungs-Experimente beziehen sich auf das Rohprodukt der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Et_2Zn an das Imin **5**, wobei der initiale Anteil von **283** am Rohprodukt typischerweise <10% (bestimmt per ^1H -NMR-Spektroskopie) betrug. Der gesamte Produktanteil (Summe der Anteile von **282** und **283**) im Rohproduktgemisch belief sich dabei auf 85-90%.

Tabelle D: Optimierung der Tautomerisierung von **282** zu **283**.



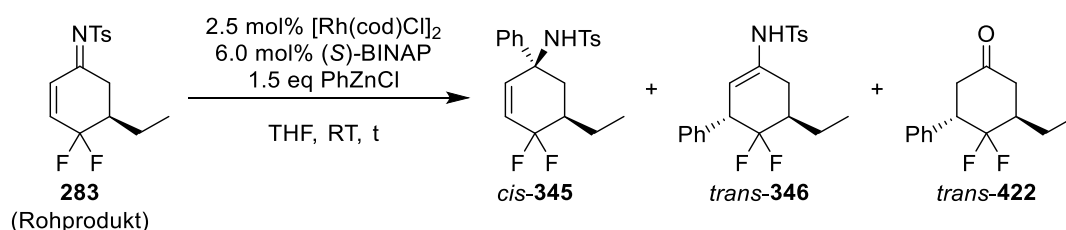
Eintrag	t	LM	Bedingungen ^a	Anteil Imin 283 ^b	Kommentar
1	1 h	MeCN	5 mol% 260 , Filtration über Aktivkohle, Nachspülen mit CH_2Cl_2	84%	260 enthalten, <i>ee</i> unverändert
2	90 min	MeCN	5 mol% 260 , Filtration über Aktivkohle, Verdünnung mit 50 mL CH_2Cl_2 , Nachspülen mit CH_2Cl_2	49%	260 enthalten
3	-	-	erneute Filtration von Eintrag 2 über Aktivkohle, Nachspülen mit CH_2Cl_2	55%	260 weiterhin enthalten
4	-	-	NMR-Probe von Eintrag 3 nach 5 d erneut vermessen	61%	Produktverhältnis ansonsten konstant
5	1 h	CHCl_3	ca. 0.5 g Aktivkohle, Filtration, Nachspülen mit CHCl_3	78%	8% 282 verbleibend
6	2 h	CHCl_3	ca. 0.5 g Aktivkohle, Filtration, Nachspülen mit CHCl_3	79%	5% 282 verbleibend Spuren von Hydrolyse zu 286
7	90 min	CHCl_3	ca. 0.5 g Aktivkohle, Filtration, Nachspülen mit CHCl_3	82%	<5% 282 verbleibend optimale Bedingungen
8	2 h	CHCl_3	kein Additiv	9%	nahezu keine Tautomerisierung
9	1 h	MeCN	ca. 0.5 g Aktivkohle, Filtration, Nachspülen mit CHCl_3	53%	-

a: Angaben bezogen auf das Rohprodukt eines 500 μmol -Ansatzes. b: Bestimmt aus dem ^1H -NMR-Spektrum nach Einengen des Filtrats.

III.3 Diastereoselektive Rhodium-katalysierte 1,4-Addition von PhZnCl an 283

Bei der Aufarbeitung des 1,4-Additionsprodukts *trans*-**346** in einer Suspension von MTBE/NaHCO₃/H₂O trat Hydrolyse zum entsprechenden Keton **422** auf (siehe vorletzte Spalte). Diese konnte mittels Durchführung einer konventionellen flüssig-flüssig-Extraktion (EtOAc/H₂O) vermieden werden.

Tabelle E: Diastereoselektive regiodivergente Rhodium-katalysierte Addition von PhZnCl an das Imin **283**.

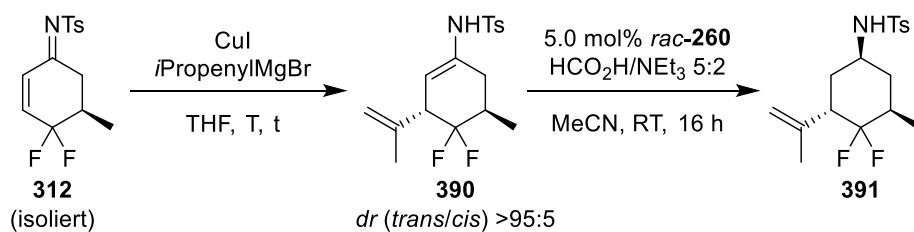


Eintrag	t	BINAP	Regioselektivität ^a		<i>dr</i> (<i>trans/cis</i>) ^a		Ausb. 345/346 (Stufen)
			1,2-:1,4-Add.	1,2-Add.	1,4-Add.	346:422	
1 ^b	3 h	(<i>S</i>)	<7:93	n.b.	>99:1	48:52	n.b./39% (4) ^c
2 ^b	2 h	(<i>S</i>)	<2:98	n.b.	>99:1	46:54	n.b./n.b.
3 ^{b,d}	2 h	(<i>S</i>)	1:99	n.b.	n.b.	6:94	n.b./n.b.
4 ^b	2 h	(<i>S</i>)	1:99	n.b.	n.b.	24:76	n.b./n.b.
5	3 h	(<i>S</i>)	13:87	0:100	100:0	100:0	n.b./59% (4) ^c
6 ^b	3 h	(<i>R</i>)	96:4	4:96	59:41	n.b.	74%/n.b. (2) ^e
7	3 h	(<i>R</i>)	91:9	2:98	82:18	n.b.	61%/n.b. (3)
8 ^b	3 h	<i>rac</i>	66:34	1:99	>99:1	100:0	28%/16% (2) ^{e,f}
9	3 h	<i>rac</i>	53:47	<1:99	98:2	100:0	34%/28% (3) ^f

a: Diastereomeren- und Produktverhältnisse per ¹⁹F-NMR bestimmt. b: Aufarbeitung minimal-wässrig (MTBE/NaHCO₃, wenig H₂O), 15 min, durchgeführt. c: Bestimmt auf **347** nach Noyori-Hydrierung von **346** per ¹H-NMR. Nebenprodukt(e) nicht abgetrennt. d: Dauer der minimal-wässrigen Aufarbeitung nur 1 min. e: Bestimmt nach versuchter Reduktion von **346** mit BH₃·tBuNH₂ (kein Umsatz), ausgehend von isoliertem Imin **283**. f: Bestimmt per ¹H-NMR mit CH₂Ph₂ als Standard.

III.4 Diastereoselektive 1,4-Addition eines *iso*-Propenylnucleophils an **312**

Tabelle F: Diastereoselektive 1,4-Addition eines Isopropenylrests per Normant-Cuprat und abschließende Reduktion.



Eintrag	CuI	<i>i</i> PropenylMgBr	t	T	<i>dr</i> 1,3-(<i>trans/cis</i>) 391 ^a	Ausbeute ^b	Reinheit
1	1.05 eq	1.5 eq	3 h	0 °C	94:6	20%	92%
2	1.00 eq	2.0 eq	5 h	0 °C	95:5	28%	90%
3	1.25 eq	2.5 eq	27 h	0 °C	n.b.	9% ^c	>93%
4	0.20 eq	1.5 eq	21 h	-30 °C	n.b.	24%	62%
5	1.25 eq	2.5 eq	2 h	-30 °C	96:4	33%	95%

a: Bestimmt aus dem ¹⁹F-NMR-Spektrum des Rohprodukts. b: Über 2 Stufen, gerechnet ab dem Imin **312**.c: Weitere 22% des entsprechenden Alkohols durch Hydrolyse von **390** vor der Noyori-Hydrierung erhalten.

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz danke ich für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die gute Betreuung, zahlreiche Ideen und Überlegungen und nicht zuletzt für seine finanzielle Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Den weiteren Mitgliedern der Prüfungskommission, Herrn Prof. Dr. Jörg Sundermeyer und Herrn Prof. Dr. Andreas Seubert, danke ich ebenfalls für die bereitwillige Unterstützung.

Mein Dank gilt den Mitarbeitern der analytischen Serviceabteilungen für Elementaranalytik und Massenspektrometrie des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg sowie der NMR-Abteilung für die stets zügige und gewissenhafte Messung der Spektren.

Weiterhin danke ich allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises von Zezschwitz: Anja Fischer, Fabian Fischer, Sandra Gebhardt, Florian Hett, Andreas Kolb, Christian Heinrich Müller, Mathis Rink, Christian Schüttler, Steffen Skowaisa und Johannes Westmeier für das hervorragende Arbeitsklima.

Allen Korrekturlesern danke ich für die gründliche Arbeit und die zahlreichen Verbesserungsvorschläge.

Meinen Bachelor- und Vertiefungsstudenten Paul Nikodemiak, Dennis Belz, Christoph Priem, Patrick Baumann und Thomas Roider danke ich für ihre Beiträge zu den hier vorgestellten Ergebnissen.

Meiner Familie danke ich herzlich für materielle, finanzielle und moralische Unterstützung während meines gesamten Studiums und während der Promotion. Danke für euer Vertrauen, für eure Ermutigungen und für euer Verständnis.

Mein größter Dank gilt schließlich meiner Frau Anna Lena für die nunmehr zehn gemeinsamen Jahre, den bedingungslosen Rückhalt und die Aufmunterung nach Rückschlägen.

Wissenschaftlicher Werdegang

- 10/2007 – 09/2010 Studium der Chemie (Abschluss B. Sc.) an der Philipps-Universität Marburg, Bachelorarbeit in organischer Chemie: „Fluoreszenzmarkierung von Peptiden mithilfe von Azidocumarin“, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Armin Geyer
- 10/2010 – 09/2012 Studium der Chemie (Abschluss M. Sc.) an der Philipps-Universität Marburg, Masterarbeit in organischer Chemie: „Rhodium-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition von Alkenylzirconocenen an Enone und Totalsynthese von (*R*)-Sarkomycin“, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz
- 08/2011 – 01/2012 Auslandssemester an der Universität Stockholm, Schweden
- 11/2012 – 01/2018 Promotion in organischer Chemie: „Asymmetrische 1,4-Additionen von Metallorganyle an einfach und zweifach ungesättigte Ketone und Imine“, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Wissenschaftliche Publikationen

"Total Synthesis of (*R*)-Sarkomycin via Asymmetric Rhodium-catalyzed Conjugate Addition", J. Westmeier, S. Kress, C. Pfaff, P. von Zezschwitz, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10718-10723.

"First Tandem Asymmetric Conjugate Addition of Alkenyl Nucleophiles and Silyl Trapping of the Intermediate Enolates", J. Westmeier, C. Pfaff, J. Siewert, P. von Zezschwitz, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2651-2658.

Posterbeitrag

„Stereoselective Preparation of Cyclohexylamines through 1,4- and 1,2-Addition“, C. Pfaff, P. von Zezschwitz, *GDCh Wissenschaftsforum Chemie 2015*, 30.08.-02.09.2015, Dresden

In der Zusammenfassung erwähnte Verbindungen

